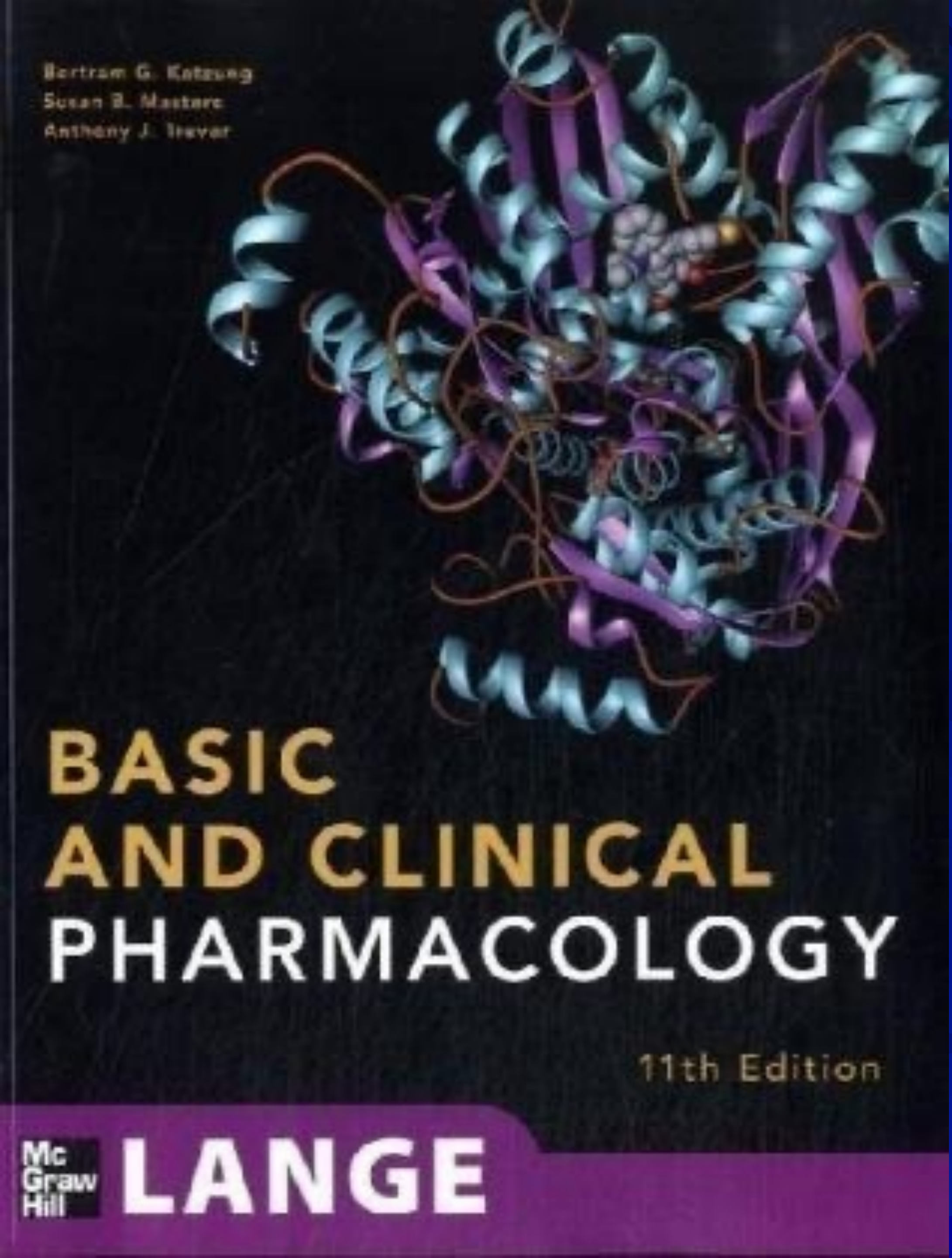


Pharmacology

林立偉 · 謝明村·蔡汎修

釙 Polonium

- 是化學元素,符號Po.
  - 1898年居里夫人在處理鈾礦時發現的.
  - 為紀念祖國波蘭(Polonia),定名為釙.
  - 兩度榮獲諾貝爾獎.
- 釙有25個同位素,釙210具放射性,會釋放出放射α粒子.
- 釙能清除機器的靜電,恆溫發電機提供熱能,在航太工業扮演重要的角色

第一篇基本原理Basic principles
第一章緒論Introduction

- 藥理學Pharmacology
- 對可經由化學過程與生命系統相互作用之物質的研究
- 藉著與體內一些調節分子結合進而活化或抑制正常的身體作用
- Medical Pharmacology為用來預防、診斷與治療疾病的物質的科學
- Toxicology是探討化學物質對生命系統的不良作用

第一章Introduction

- What is Pharmacology?
  - 藥理學之定義Definition of Pharmacology
- Pharmacology是由希臘pharmakon與logia兩字合併而成。

  *pharmakon 即 drug 或 poison

  *logia 即 study
- 藥理是以藥物或毒物為對象之生物科學,研究藥物在生物體內之作用與治療用途之科學

第一章Introduction

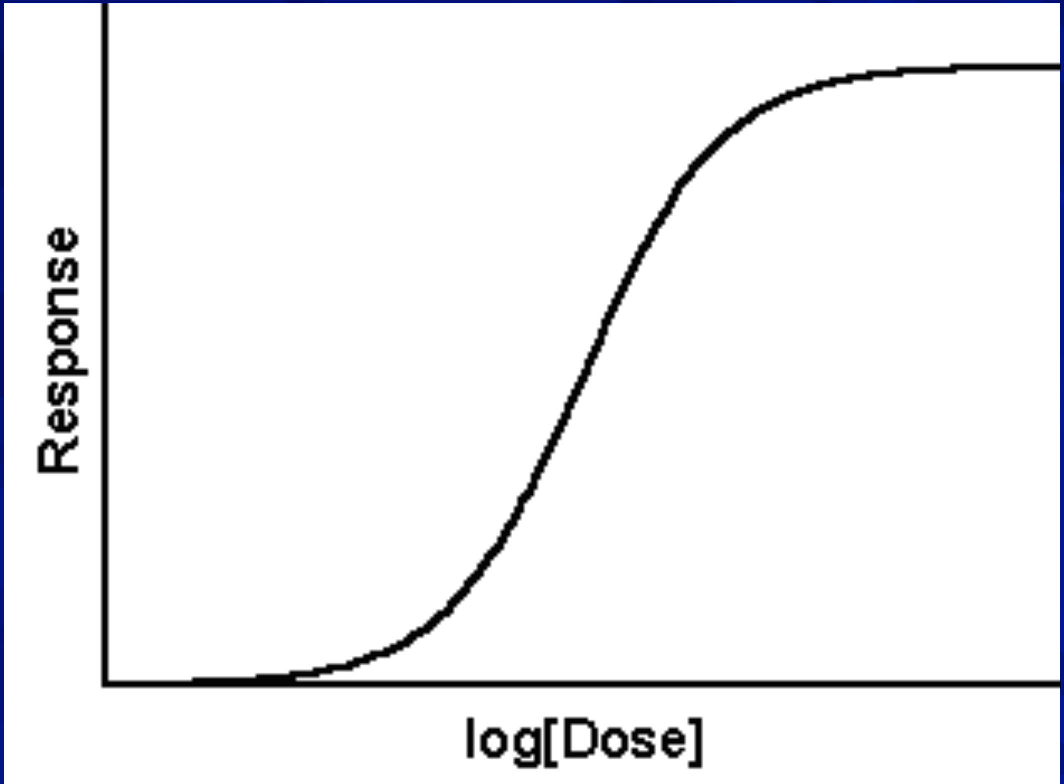
- Drug是一種 chemical agent ,能影響生體之機能,因此藥理學之研究目標很廣泛,包括:藥物之起源.物理.化學性質,生化生理作用.作用機轉.吸收.分布.代謝biotransformation(生物轉化)

  *biotransformation不僅是促成drug elimination,而且使drug inactivation

- 所以藥理學之最終目的是正確了解生物之性質,使用於疾病之治療

Pharmacologic Terminology

- 藥效學Pharmacodynameics：
  - →dynamis希臘語：power
  - →研究藥物在生物體內之作用
  - →即研究藥物之biochemical and physiological effects，及mechanism of action
  - →測定藥物在不同濃度之效用(dose-response curve)
  - →通常使用Quantitative Methods，及統計分析



A standard dose-response curve. This shows that the effect of a drug increases with increasing concentrations to reach a maximum.

→Drug-receptors and Biological responses

(1)Skeletal muscle fiber 含有許多接受器，與 acetylcholine (ACh) transmitter有很高親和力。

(2)Ach + receptor →Na^{+}influx→action potential→increased free Ca^{++}→contraction

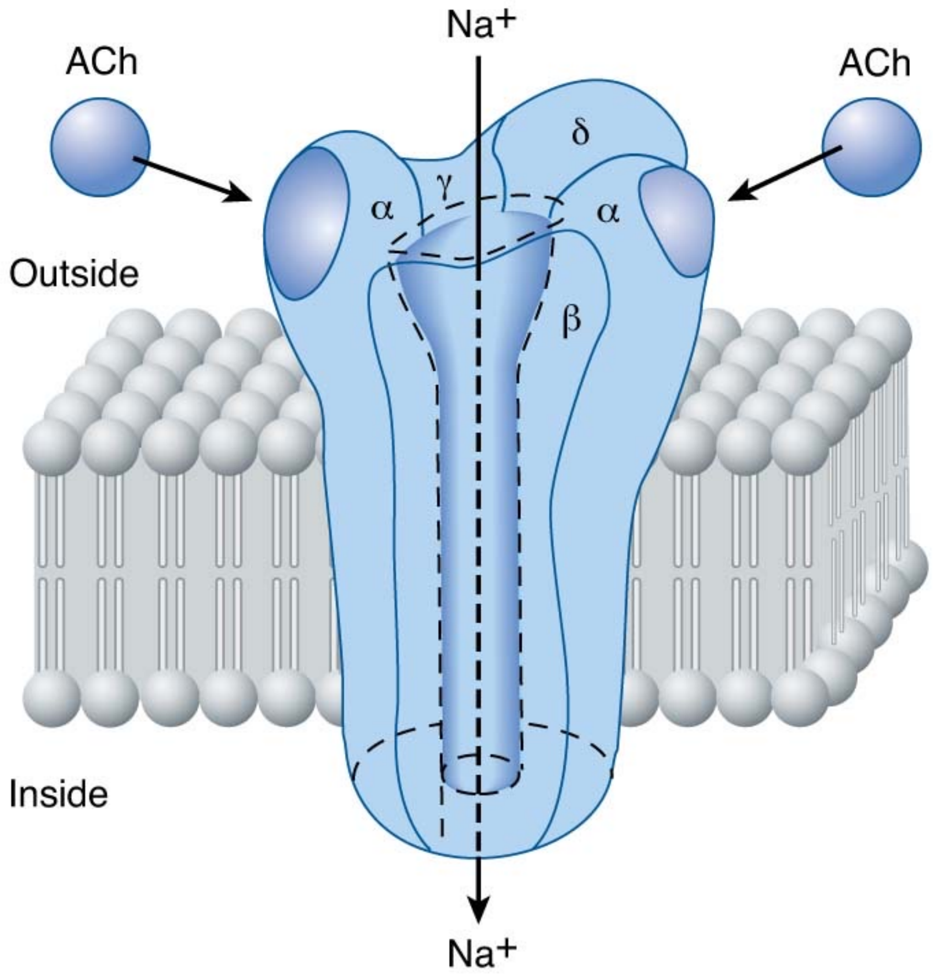


FIGURE 2–9 The nicotinic acetylcholine (ACh) receptor, a ligand-gated ion channel. The receptor molecule is depicted as embedded in a rectangular piece of plasma membrane, with extracellular fluid above and cytoplasm below. Composed of five subunits (two α, one β, one γ, and one δ), the receptor opens a central transmembrane ion channel when ACh binds to sites on the extracellular domain of its α subunits.

治療指數Therapeutic Index

LD50 /ED50：

Drug’s margin of safety is the ratio

- 通常治療指數高，藥物之安全度則高。如phenobarbital之治療指數為40/4 or 10。
- 又治療指數低者如cardiac glycoside約2而已，惟其治療及控制Cardiac failure是目前唯一選擇藥物。

保護指數Protective Index

- 治療指數僅初步顯示測出其安全度，而不能絕對代表其使用於人類即安全。
- 因有些藥物在比lethal doses更低之劑量下，亦會產生一些undesirable side effects。
- 如phenobarbital使用於epilepsy (anticonvulsant)但會產生undesirable side effects (sedation)。
- 因此決定anticonvulsant之safety應當是：

  ED50 (neurological impairment)/ED50(seizure protection)

  此ratio叫做Protective Index→ phenobarbital 之Protective Index是 3
- 如某種藥物其抗痙攣作用之Protective Index是1，其作用是無效的。
- 因此如Protective Index是5，其成為抗痙攣劑比Index2為佳。

藥力學Pharmacokinetics

→Kinesis希臘語：movement。

→研究藥物進入生物體內後產生某些生物效應時，影響作用部位之藥物含量的因素。

→即研究藥物在體內之吸收(absorption)、分佈(distribution)、生物轉化(biotransformation)及排泄(excretion)。

1.藥物有各種不同之給藥途徑(route)。

如：口服(per os) tab. Capsule.

必須先溶解於腸液，經過腸黏膜吸收進入血液，由血液再分部到全身組織，通過blood flow到達作用部位。

2.藥物可能被metabolizes 或維持原型在體內。

*metabolism後，其藥物活性可能比Original Drug強或弱。

Ex. Nortriptyline > Amitriptyline

*肝臟是重要之代謝位置(Site)。

3.Excretion最主要是via kidney。

藥物治療學 Pharmacotherapeutics (Pharmacotherapy)

- 研究藥物對於人體內器官組織所發生的病變或為生物所引起疾病之治療方法。
  - 改變 symptoms or signs 。
    如 : pain or fever 。
- 藥效學治療劑 pahrmacodynamic agent
  - 藥物直接作用於生物體(宿主)，而影響生物體本身之生理或生化機能，以達治療目的
- 化學治療劑chemotherapeutic agent
  - 藥物作用於侵入生物體內(宿主)之微生物及寄生蟲。
  - 即藥物破壞侵入之微生物及寄生蟲；而不會破壞宿主。
  - Kill parasites
- 代替療法
  - 對於體內缺乏或含量不足之物質當作 replace substances 。
    如:insulin 治療 Type I diabetes mellitus

選擇性 Selectivity

- 使用一種藥物之治療，都希望他只有一種作用，解決特殊之問題。
- 藥物治療學是希望使用藥物能選擇性改變生理及病理，而產生藥物作用。
- 但藥物只能產生相對選擇性作用(relative-selective effects)，因所有藥物都會產生副作用(adverse effects)，同時亦有有益之作用(beneficial effects)。

- 藥物都具有 Selective effect ，但很少達到完全選擇性。如:
  - I^{125} 進入甲狀腺，但亦會分佈身體其他部位。
  - Epinephrine(adrenoceptor) ，所以心臟、血管都會存在。

- Selectivity Toxicity
  - 藥物當作Chemotherapeutic agents (antimicrobial, anticancer)，它能殺死微生物或 unwanted cell，但對於host不會有傷害。
  - 藥物能selectively effective against bacteria，但是relatively nonselective against cancer cells。
- 危害性-有益性比Risk-Benefit Ratio
  - 損益比及藥物產生副作用(adverse effect)和有益作用(beneficial effects)之相關性。
  - 藥物使用於治療疾病之有益性應大於其危害性。
  - 但當使用於治療致命性疾病(fatal disease)時，其greater risk仍能被接受使用於治療。

副作用
價格
不易服用(注射)

減少疾病發生率
改善生命品質
容易服用(tab)
便宜

危害性---有益性比
Risk-Benefit Ratio

- 臨床藥理學Clinical Pharmacology
  - →以人為研究對象，藥使用於臨床之response。決定新藥對人之有效性，potency及toxicity。
  - →對於藥物之有效性及安全性之再評估
  - →Clinical pharmacologist：通常要訓練成是一位醫師，亦是一位藥理學家，提供藥物之最佳therapeutic use。
- 實驗藥理學Experimental Pharmacology
  - →以動物為實驗之對象，用以研究藥物之作用。
  - →實驗治療學Experimental Pharmacology：實驗動物使之產生病的狀態，針對此種病之狀態而為之治療。
  - →比較藥理學Comparative pharmacology：由於動物之種別、臟器相異，其所產生之反應必異，這種相異之檢索稱之。

- 藥物流行病學Pharmacoepidemiology
  - →研究藥物使用於大多數人之損益比相關性
    - 研究在某一社區內普遍使用抗生素治療社區民眾罹患肺癌之流行率。
    - 藥物之有效性改變疾病之病理及死亡率。
- 藥物經濟學Pharmacoeconomics
  - →使用藥物治療疾病時其financial cost亦應加以考量
    - 涉及疾病之financial cost。
    - 藥物開發、製造、販售之經濟價值。
    - 通常藥物流行病學和藥物經濟學有密切關係，因藥物之價格對使用於大多數人口有決定性因素。

- 毒物學Toxicology (Toxins,Toxinology,Poison&Toxicity)

→研究化合物、藥物(包括醫藥品或殺蟲劑)對於人類、動物或植物之有害性、毒性作用，包括藥物所引起的中毒症狀，作用機轉，毒物之化學及鑑定，解毒劑等。

  - 通常毒物學即研究藥物之adverse effect

→Toxins (毒素)：

  - 是由living organisms所產生之有害物質，研究此toxins之科學謂之Toxinology(毒理學)。

→Poisons(毒物)：

  - 是化合物能殺死或抑制living organism之生長，謂之poisons。

History of Pharmacology

- (1)古代醫藥治病之起源是來自巫術、宗教。
- (2)大部分藥物來自植、動物(Greek. Arabs.中醫藥)
- (3)藥物知識之進步來自解剖學、生理學、化學及生化學之進展。
- (4)現代藥物之發展得自於學術和工業之結合研究結果。
- (5)藥物發展史(重要)：
  - Dioscorides(57AD) Greek 編撰materia medica(500種植物)。
  - Galen(130-201AD) Greek 住在Romo，提倡疾病理論，製劑始祖。
  - Pracelsus(1493-1541)Swiss 學者，煉金術者，藥理始祖。
  - Serturner(1805)German 化學家，分離Morphine。
  - Ehrlich(1909) German 病理學家，創化學療法，Nobel prize winner。
  - Domagk(1935) German病理學家，首先發現sulfonamides前驅物具有抗菌作用，Nobel得主。
  - Beyer(1950)美國藥理學家，發明thiazoles、sulfonamides。
  - Black(1960~迄今)英國藥理學家，發明propranolol、cimetidine，Nobel得主。

Drug names and Classification systems

- 藥是甚麼？
  - 依Webster定義：
    - 藥物是使用於診斷、治療、減輕、處置或預防疾病之物質。
  - 依Collins定義：
    - 藥物是凡合成或天然物質，使用於治療、預防或診斷疾病者，謂之。
  - 定義敘述雖不同，但能純化或非純化之物質，使用於動物或人，即可改變其病理或生理。
  - 和Drug相關之字彙有：

    1.Medicine：

    →源自動植物使用於治療疾病。

    (marteria、或medical matter)

    2.Agent：是一種綜合名詞

    →如antitubercular，antihypertensive，anticancer agents。

    3.Compound：

    →是使用於藥理研究之化合物，不能當作therapeutic agent。

    4.Pharmacologic tool：

    →是一種能產生改變活體組織(living tissue)或組織成份之對照藥物。

藥名 Drug names

- 每個國家對於相同藥物都有不同之藥名
  - Official name，Generic names
- 藥名很複雜，依來源、化學性狀、作用、法規、動物之不同而不同。
- 商品名要容易記的最佳。
- 藥名依藥物歸類而命名之，如Atropine可歸類為：

1.依機轉：

*它是對Muscarinic receptors
具有Non-selective competitive antagonist。

*是作用於ANS之parasympathetics antagonist。

2.依藥物發現：

*是第一種Atropinic prototype。

3.依pharmacotherapeutic action：

*是antiulcer drug。

*係Belladonna Alkaloid。

Drug Classification Systems

- 藥物之分類可提供：
  - (1)化學性狀
  - (2)藥理作用
  - (3)治療用途
- 但迄今藥物之命名尚未制度化
  - IUPHAR(International Union of Pharmacology)及WHO(World Health Organization)想把藥物命名制度化，命名原則為：
  - (1) Pharmacotherapeutic歸類
  - (2) Pharmacologic歸類
  - (3)作用機轉
  - (4)化學性質
  - (5)特殊性質
  - (6)商品名

- 因此Atropine可歸類為：
  - (1)An antimuscarinic (spasmolytic)
  - (2)Muscarinic antagonist
  - (3)Competitive antagonist at M_1,M_2 and M_3receptors
  - (4)Solanaceous alkaloid
  - (5)Atropinic alkaloid
  - (6)Atropine
- Main factors for classifying drugs
  - (1)Pharmacotherapeutic actions
  - (2)Pharmacologic actions
  - (3)Molecular actions
  - (4)Other factors (Source and chemistry)

第二章 藥物接受器與藥效學
Drug Receptors and Pharmacodynamics

- Mechanism of Drug Action

藥物之作用機轉(four levels of drug action)應考慮以下四點(四個層次)：

(1)Body systems

(2)Component tissues

(3)Constituent cells

(4)Molecules

以Propranolol加以說明
(Propranolol使用於angina pectoris)

- At the System Level：

  →propranolol可以降低心臟之正常反應
  因此增強交感神經系統，而使心跳增快，心收縮增強。

- At the Tissue Level：

  →因有切斷心臟交感神經系統neurotransmitter之釋放，故 Propranolol 有 negative inotropic 及 chronotropic effect。

- At the Cellular Level：

  →因Propranolol 作用於交感神經系統 故阻止 intracellar cyclic adenosine monophosphate (cAMP)、Protein phosphorylation、Ca mobilization 及 oxidative metabolism 等之增加。

- At the Molecular Level：

  →Propranolol 是對於 epinephrine and norepinephrine 之 $\beta_1$adrenoceptors 產生 competitive、reversible、antagonism之結合而發生作用。

Molecular Targets for Drugs

- 藥物產生作用，首先必須和 molecular target 產生相互作用。
- Target：
  →對大部分藥物而言是一種protein。
  →亦可是一種 macromolecular lipid或 proteolipid，存在於細胞膜上。
- 所以藥物都會和這些protein
  - 如：receptors、ion channels、enzymes產生相互作用。

- Molecular Drugs Targets包括：

(1)Receptors

(2)Enzymes

(3) Carrier molecules(symporters或antiproters)

(4)Ion Channels

(5)特異標的Idiosyncratic target (metal ions, surfactant)

(6)Nucleic acid

(7)”Gene-active”receptors

Drug →Receptor →Effects

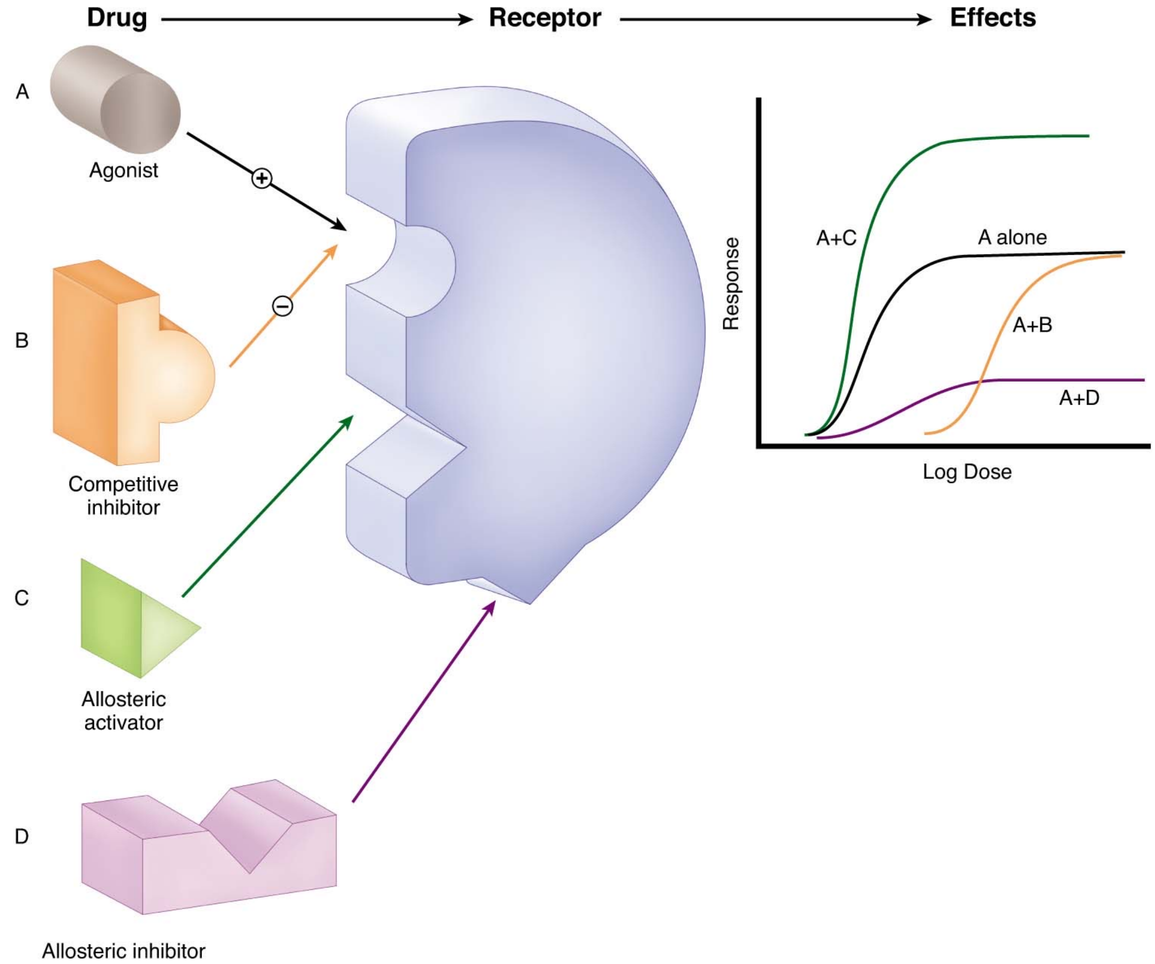


FIGURE 1–3 Drugs may interact with receptors in several ways. The effects resulting from these interactions are diagrammed in the dose-response curves at the right. Drugs that alter the agonist (**A**) response may act at the agonist binding site, competing with the agonist (competitive inhibitors, **B**), or they may act at separate (allosteric) sites, increasing (**C**) or decreasing (**D**) the response to the agonist. Allosteric activators (**C**) may increase the efficacy of the agonist or its binding affinity. The curve shown reflects an increase in efficacy; an increase in affinity would result in a leftward shift of the curve.

1. *Receptors*

- Drug-Receptor Interaction
  - 藥物於人體呈現其 potent 及 specific effect 皆由於與 cell constituent 形成 bond。
  - 這種cellular constituent直接和藥物之作用有關，叫做receptive substance或receptor
  - 當藥物與 receptor 發生 interact 而呈現反應(response)叫做 agonist 。
  - 如與 receptor 發生 interact，防止其 agonist 作用，較做 specific antagonist。
- Receptor Theory
  - 於 1878 年首先由 Langley 提 receptor 觀念之假說。
    - Langley 於研究 pilocarpine, atropine 對於唾液分泌之對抗作用時，提出假說：即於 nerve ending 或 gland 中，存在有某些物質，這種物質和藥物產生combine。
  - Ehrlich 主張 receptor 係一群 protoplasmic macromolecules 所組成，他與藥物產生可逆性或不可逆性結合。
  - Ariens 於 1977 ，receptor 即 molecules，這種 molecules 與藥物生相互作用而產生 effect，如肌肉之 contraction。

- 有人認為receptor係作用在酵素之活化位置上。如：
  - 抑制anticholinesterase
  - 抑制monoamine oxidase
  - 抑制carbonic anhydrase 均會產生作用
- 有許多方法可以分離及確定receptor之存在(radioactive drug binding)如：
  - Nicotinic, opiate, insulin, estrogen等receptor

- Affinity(親和力)
  - 藥物和receptor結合能力之程度
- Efficacy(效力)
  - 指藥物濃度(level)在分子(molecular)，細胞(cellular)、組織(tissue)或系統(system)上佔有receptor之最初反應(response)。
    - D+R↔DR→Response
- Intrinsic Activity(內在活性)
  - 指一單一個drug- receptor complex 所產生之 response 謂之。
  - 亦指藥物與接受器結合後，能改變細胞、組織或器官的能力。故intrinsic activity也可稱為efficacy。
  - 因此藥效或receptor不僅是 drug- receptor 複合物濃度之作用而已，也依靠所謂intrinsic activity(efficacy)。

- Agonism(致效作用)
  - 即一種藥物與接受器結合後，能引起明顯之生物反應者，此種藥物除具備有與receptor之親和力(affinity)外，還具備有效力(efficacy)。
  - 亦即某一種藥物與receptor相互作用，活化receptor，而產生molecular及cellular response。
  - ∴Full agonist 之 intrinsic activity 是等於1。

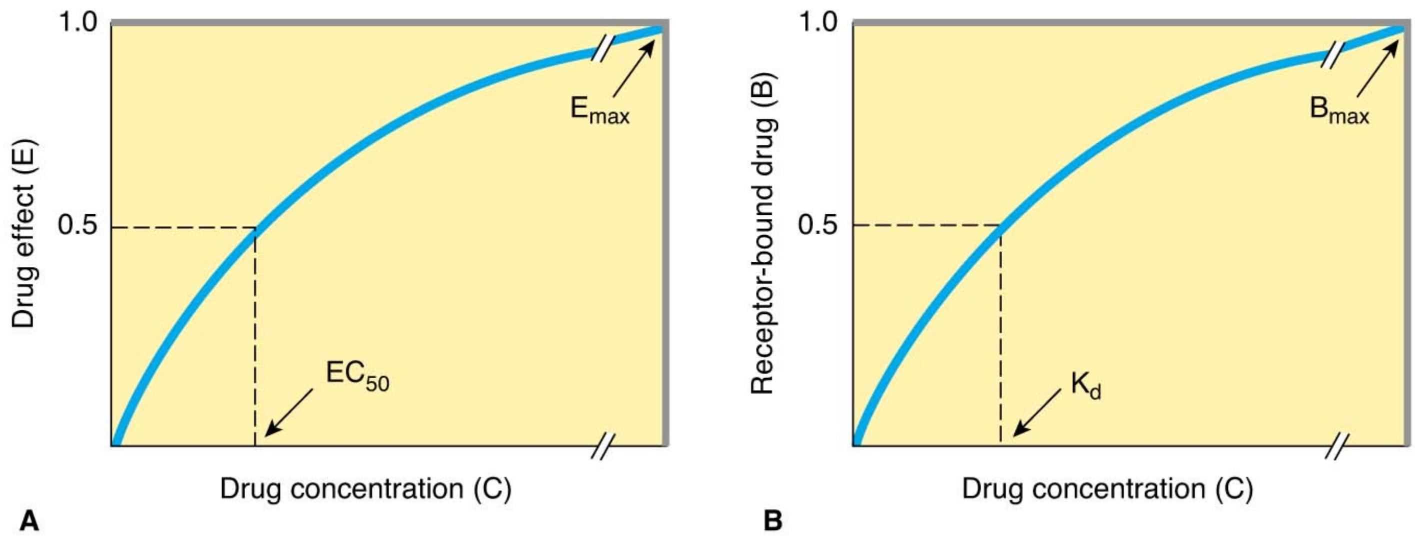
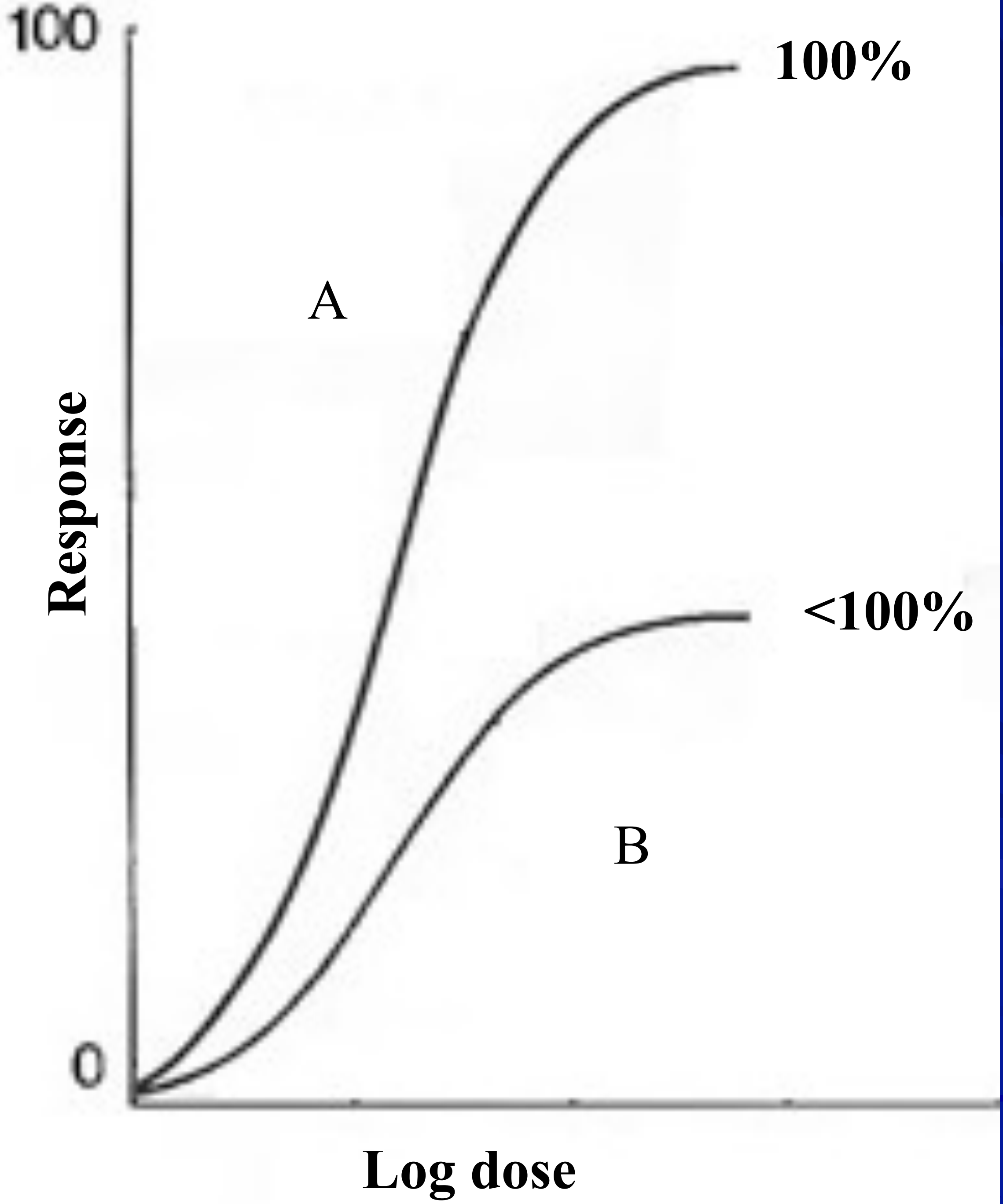


FIGURE 2–1 Relations between drug concentration and drug effect (**A**) or receptor-bound drug (**B**). The drug concentrations at which effect or receptor occupancy is half-maximal are denoted by EC_{50} and K_d, respectively.

- Partial Agonism(部分致效作用)
  - agonism：(如曲線A)
    - 是指一種藥物具有Affinity及Efficacy，而且可以造成Full response。
  - partial agonism：(如曲線B)
    - 是指agonism 不能達成Full agonist ，即作用於相同之receptor，但不管其濃度如何，皆不能產生相同之最大效果(maximal effect)。
  - ∴ partial agonism是當藥物與receptor相互作用，所產生之molecular response比1小，則其molecular intrinsic activity介於0與1之間。


100
100%
A
Response
<100%
B
0
Log dose

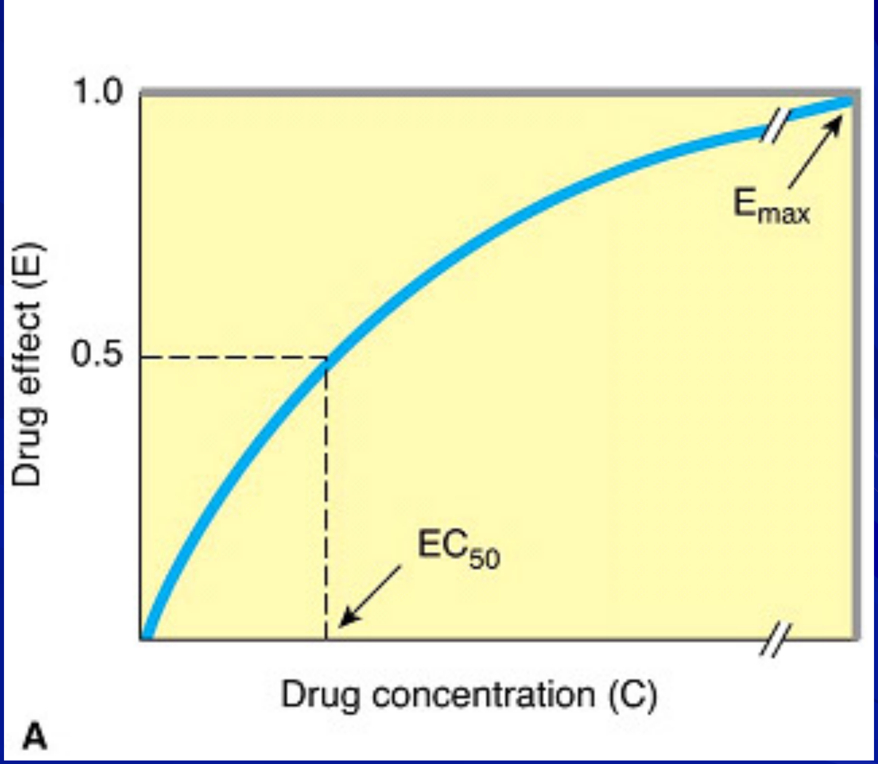
Relation Between Drug concentration and response

- **Concentration-Effect curves and receptor Binding of Agonists**
- A.藥物濃度與Effect的關係

$$E = \frac{E_{\max} \times C}{C + EC50}$$

E：在C濃度時所觀察到的作用
Emax：藥物所產生的最大反應
EC50：可達50%最大藥效的藥物濃度

- 此表示藥物 agonist將藉由對於藥物 receptor以特定的親和性結合或佔據一獨特的生物分子上而產生作用。



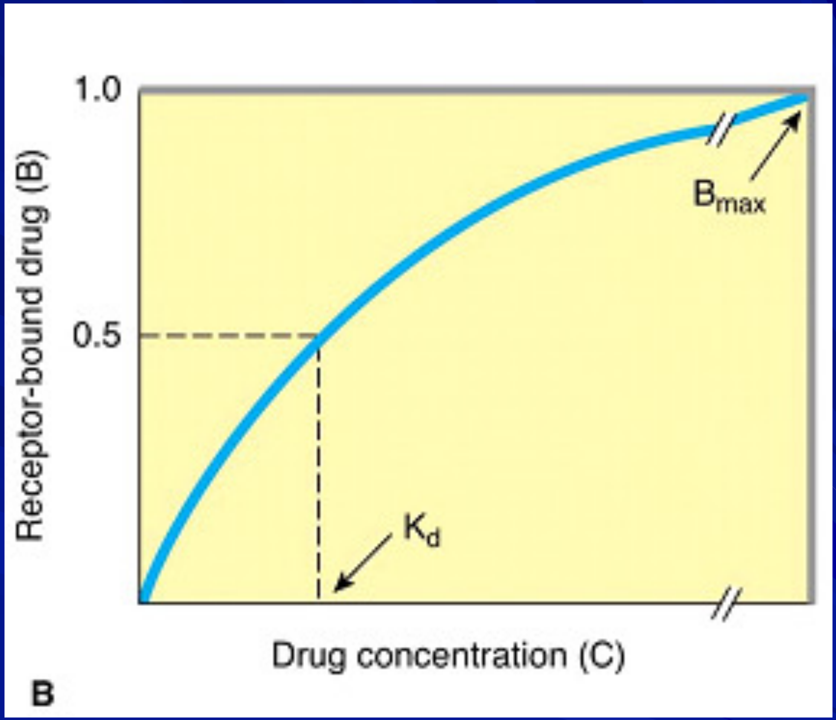
- B. Receptor結合的藥物B與游離(未結合)的濃度C的關係

$$B = \frac{B_{max} \times C}{C + Kd}$$

B：與receptor結合的藥物

B max：是 receptor site(即藥物在非常高濃度時所結合的部位)之總濃度

Kd：是非衡解離常數equilibrium dissociation constant,即表示觀察到最大結合的一半時游離藥物的濃度。此常數以對數的關係決定與藥物結合的接受體親和力。當Kd低時，即結合的親和力高。



- Antagonism(拮抗作用)
  - 有些藥物與 receptor結合後，並未引起「可見的反應」，他會阻止或干擾 agonist與 receptor結合。

  ∴ antagonist是指一種藥物具有affinity(親和力)，但不具有efficacy (效力)。
  - 競爭性拮抗作用(Competitive Antagonism)
    - 此類拮抗劑可與 agonist作用於相同的接受部位(receptive sites)，他們的結合是可逆的，若 agonist的量增加時，又可取代拮抗劑，與 receptor結合。
    - Two agonist with similar efficacy ，but different in potency (X more potent than Y) X absent，Y presence — competitive antagonist.

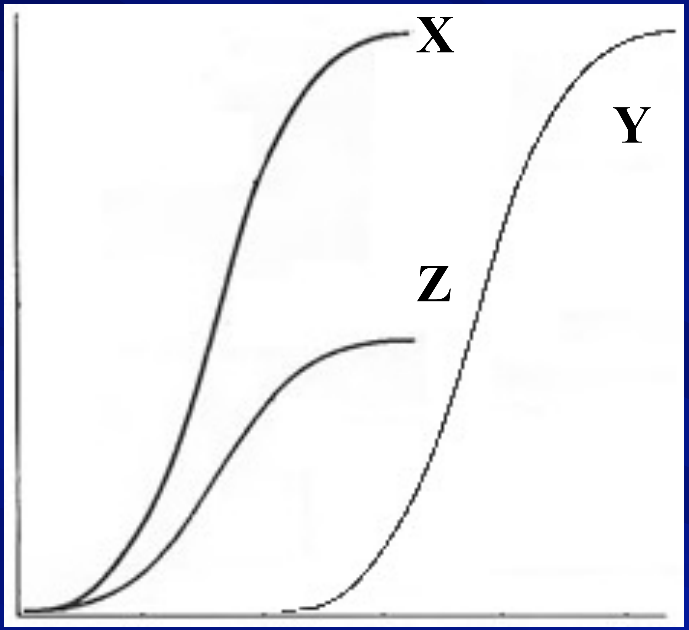
– 非競爭性拮抗劑(Non-competitive Antagonist)

- 此類拮抗劑可能與 agonist 作用於同一接受器，也可能作用於不同的部位，來干擾 agonist 與其 receptor結合之能力；他亦不受 agonist濃度的增高而降低。
- 結合反應可能有二種情形：

(i)結合反應是可逆的，當拮抗劑的作用消失後，接受器就能恢復原有的活性。

(ii)結合反應是不可逆的，原接受器可能已被破壞，這就要等新的接受器合成後，才能恢復其原有之活性。

- Two agonist with similar potency，but differing in efficacy (full agonist X , partial agonist Z)X absent，presence Z- noncompetitive antagonist.



X比Y強

absent X
present Y

→competitive antagonist

- 總之：
  - Agonist ：即藥物 affinity for a receptor ，而具有 intrinsic activity 是等於1。
  - Antagonist：亦是藥物具有 affinity for a receptor ，but lacks significant intrinsic activity 。
  - ∴當藥物與 receptor相互作用 ，而產生抑制其 agonist 作用時，其 molecular intrinsic activity是0。

Noncompetitive antagonism

$A+R_A$ ↘

depolarization → increased free calcium → contraction

$B+R_B$ ↗

⇧ X (at $B+R_B$)   ⇧ Y (at increased free calcium)

X：is a competitive antagonism

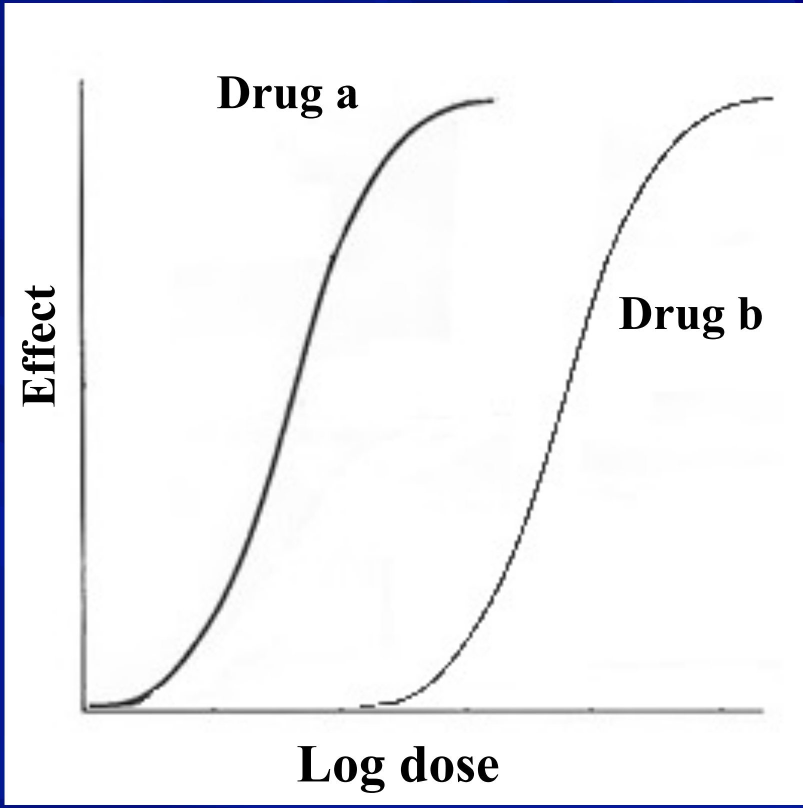
Y： is a noncompetitive antagonism

- Inverse Agonism
  - 當藥物與 receptor 相互作用，降低其 molecular 。其 molecular intrinsic activity 是-1。
- Partial Inverse Antagonism
  - 其 molecular intrinsic activity 介於0與-1之間。

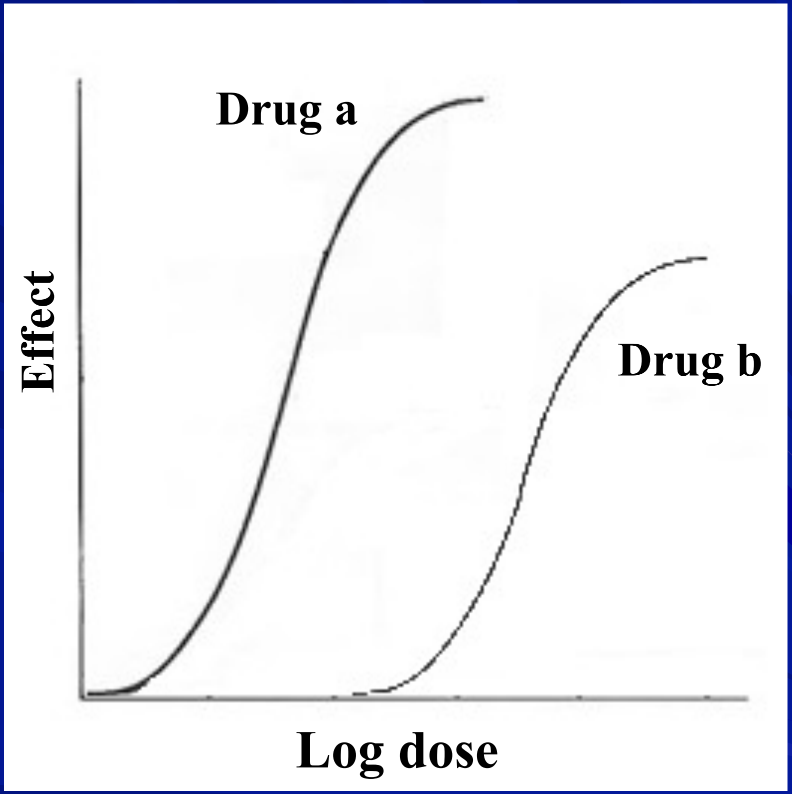
Quantitative Aspects of Drugs
Potency and Efficacy

- 一種藥物所謂potency 即每單位劑量所具有之biologic activity
- 當藥物劑量於圖表用 log scale 來表示可得一S曲線，log dose-response curve.
- curve上之任何一點，均可指出藥物之potency，但為了比較藥物作用強弱，通常以ED_{50}表示之。

- A圖：Drug b之ED_{50} 10 倍於 Drug a，亦即 Drug a 之藥效比Drug b大 10倍。
  - potency：是要產生相同效果而比較其劑量(而非相同劑量比較產生效果之大小)
  - ∴ Drug a比 Drug b 更 potent，但二者具有相同之 maximal effect。
  - (病人口服hydrochlorothiazide 100mg 所產生之尿量增加，和給 chlorothiazide 1g相同效果)

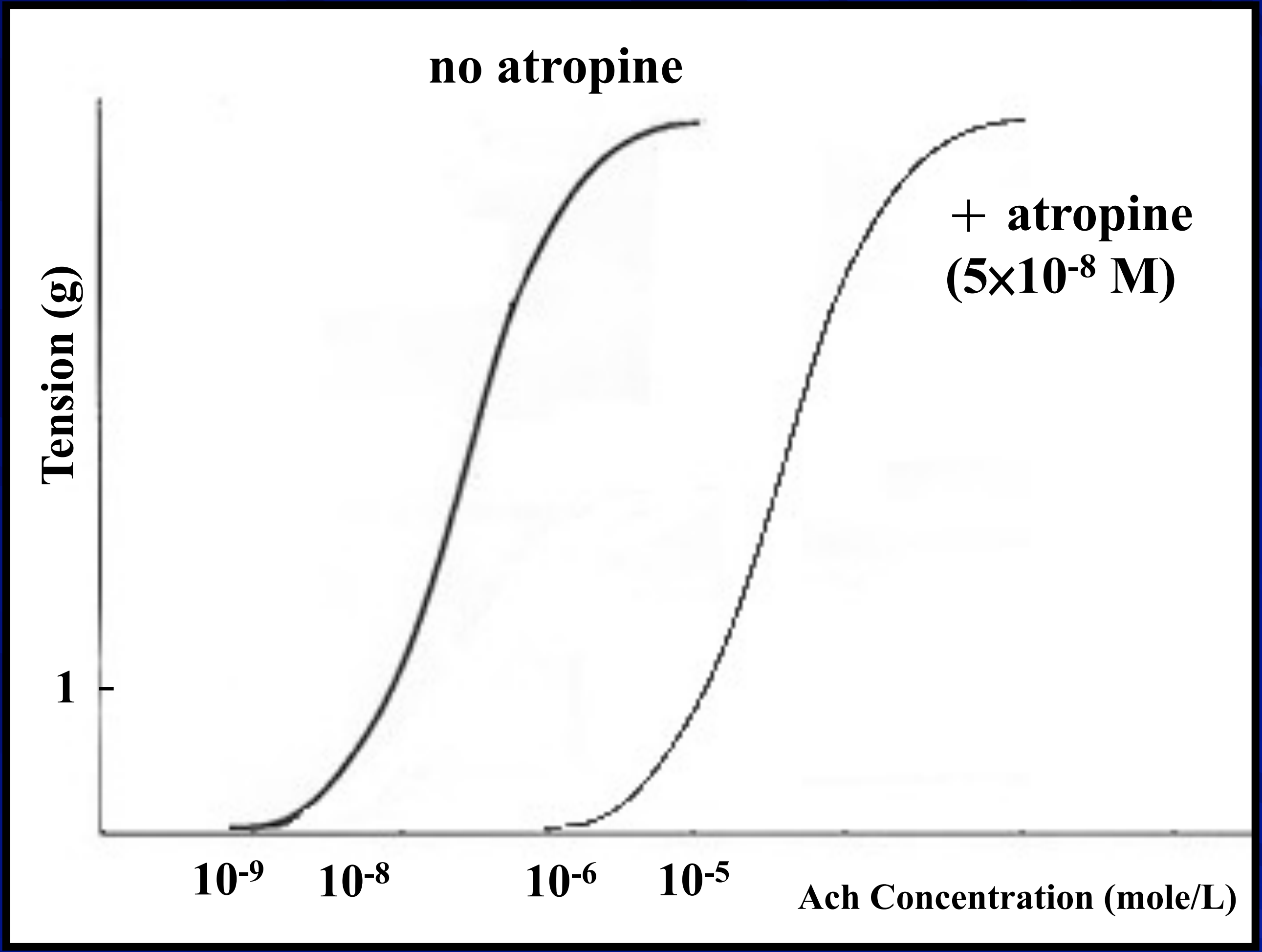


- 圖B
  - 藥物所能引起之最大效應稱為maximal efficacy或ceiling effect。
  - Drug a之potent不僅10倍於Drug b ,而且 Drug a有更高之maximal efficacy。
  - Drug b 無論投與多大劑量，均無法達到 Drug a之效力。



Agonist, Antagonist and Partial Agonist

- Agonist：
  →一種藥物具有affinity及efficacy，它和 receptor 發生相互作用，而顯示出一種反應。
  →如：Ach 對 guinea pig ileum 產生之dose-response curve
- Antagonist：
  →其特徵即能log dose-response curve之平行線位移到右邊而不改變其maximum 。
  →如：atropine (an antagonist)存在時，將會發現 atropine對自己無effect，但會使Ach 之 curve 往右移。
  → ∴ atropine與 Ach 有相同 receptor 具有競爭性。
  →換句話： antagonist 具有 affinity，但是不具有efficacy



Effect of Ach on tension development of guinea pig ileum

- Partial Agonist：

→如有一種藥物介於 pure agonist及 pure antagonist之間者，謂之。

→他具有 affinity及一些 efficacy

→如果 partial agonist拮抗其他藥物作用時，它即具有很重要之 efficacy

→如：narlorphine

*不但具有嗎啡拮抗作用(morphine-antagonistic effect)

*他本身亦會產生嗎啡樣作用，叫做 Narcotic antagonist and partial agonist。

Opioid Receptors

Compound	Receptor Types		
	μ	δ	κ
Morphine	++	+	+
Fentanyl	+++	+	+
Pentazocine	-	NA	++
Butorphanol	-	NA	++
Nalbuphine	-	NA	++
Buprenorphine	P	NA	-
Naloxone	-	-	-
Nalorphine	-	NA	P

+ ： agonist　　P ： partial agonist

- ： antagonist　　NA ： data inadequate

μ ：supraspinal analgesia, respiratory depression, 欣快 euphoria physical dependence.

δ ：煩躁 dysphoria, hallucinatia, respiratory and vasomotor stimulation.

κ ：spinal analgesia,縮瞳 miosis, sedation.

Some examples of molecular targets for drug action

Membrane receptors	**Agonists**	**Antagonists**
α1-Adrenoceptor	Norepinephrine	Prazosin
α2-Adrenoceptor	Norepinephrine	Yohimbine
β-Adrenoceptor	Isoproterenol	Propranolol
Histamine(H1-receptor)	Histamine	Terfenadine
Histamine(H2-receptor)	Ipromidine	Cimetidine
Opiate(μ -recrptor)	Morphine	Naloxone
5-HT2-recrptor	5-HT	Ketanserin
Thrombin	Thrombin	Hirudin
Insulin recrptor	Insulin	Not known
Intracellular	Agonists	Antagonists
Estrogen receptor	Ethinyl estradiol	Tamoxifen
Progesteron receptor	Norethinderone	Danazol
Glucocorticosteroid receptor	Budesonide	Mifepristone

2. *Ion channels*

- 離子通道對 molecullar target 扮演重要角色。
- 當作傳導成分。
- 它是傳導細胞間之蛋白質(transmembrane spanning protein)，只允許特殊細胞通過。
- 大部分文獻探討Na^{+}、Ca^{2+}、k^{+}channels。
- 但 chloride channel 亦被發現存在於末梢及中樞。

Some examples of molecular targets for drug action

Ion channels	Drug that block channels	Modulators
Voltage-gated Na^+ channels	Lidocaine	
Voltage-gated Ca^+ channels	Dihydropyridine angina	Dihydropyridines (Nifedipine)
Voltage-gated K^+ channels	4-aminopyridine	Ibutilide心律不整
ATP-senstive K^+ channels	Glyburide降血糖	Lemakalim Sulfonylureas
GABA-gated Cl^- channels	Picrotoxine	Benzodiazepines
Glutamate-gated (NMDA) cation channels	Dizocilpine	Glycine

3. *Carrier molecules*

- 特殊離子及molecule之通過，必藉由 carrier molecules。
- transporter：係energy-independent carrier，有一種或一種以上之type，離子或molecules在同一方向通過。如下：
  - Symporter：
    有二種 type 以上之離子或molecules通過。
  - Antiporter：
    有一種 type之離子或molecules通過。
- energy-independent carrier叫做pump 。
  - 如Na^{+}/K^{+}- dependent adenosine triphosphatase (ATPase)

Some examples of molecular targets for drug action

Carriers	Inhibitors	
Choline carrier (nerve terminal)	Hemicholinium	
Norepinephrine Uptake I	Tricyclic antidepressantes Cocaine	Inhibitor
5-HT Uptake	Fluoxitine	
Renal weak acid transfer	Probenecid	
Na^+ Pump	Digitalis	
Na^+/H^+ exchanger	Amiloride	

4. *Enzymes*

- 細胞或體液中有許多不同之酵素。
- 這些酵素都會影響藥物之作用機轉(molecule target for drugs)。
- Acetylcholinesterase.
- 許多抗癌藥物由於抑制酵素活性而影響蛋白質及核酸之合成，如：
  - Azathioprine, 6-mercaptopurine 抑制從 purine→ RNA合成之酵素。
  - Cytarabine抑制 DNA Polymerase及RNA Synthesis.

5. *Drug actions on Nucleic acids*

- 大部分利用Nucleic acid 之著名藥物即以DNA Deoxyribinucleic acid和RNA ribonucleic acid，當作 molecular target者皆為Anticancer drugs
- 不同類之抗癌藥物，其對核酸合成之不同步驟有不同之機轉。如：
  - Bleomycins 作用是Damage DNA，及阻止其修復
  - Alkylating agents (Cyclophosphamide)，Mitomycin 是Cross-link DNA.

6. Molecular Targets that are not Part of Human Cells

- 某些藥物能達到其治療效用，不直接和細胞產生相互作用，如：
  - Chelating Drugs 之作用是因離子結合如 Fe^{2+}, Fe^{3+} ,Hg^{2+}
  - 介面活性劑改變生物體液之表面物理性狀。
  - 某些治療G-I 藥物是改變胃腸蠕動時間。
- Bacteria ,Viruses,Fungi and Parasites 之治療效用不是直接作用於人類細胞上(如免疫)。

7. *Gene-active receptors*

- Lipid-soluble 之biologic ligands(生物性訊號)能通過細胞膜而作用在intracellular receptor(細胞內接受器)。
- 這些生物性訊號如corticosteroid, sex steroids及thyroid hormone,由於和特定之DNA序列(sequences)結合，來刺激細胞核內基因的轉錄(transcription)，而達到調整基因的expression。
- 這種target DNA sequences 叫做response elements。

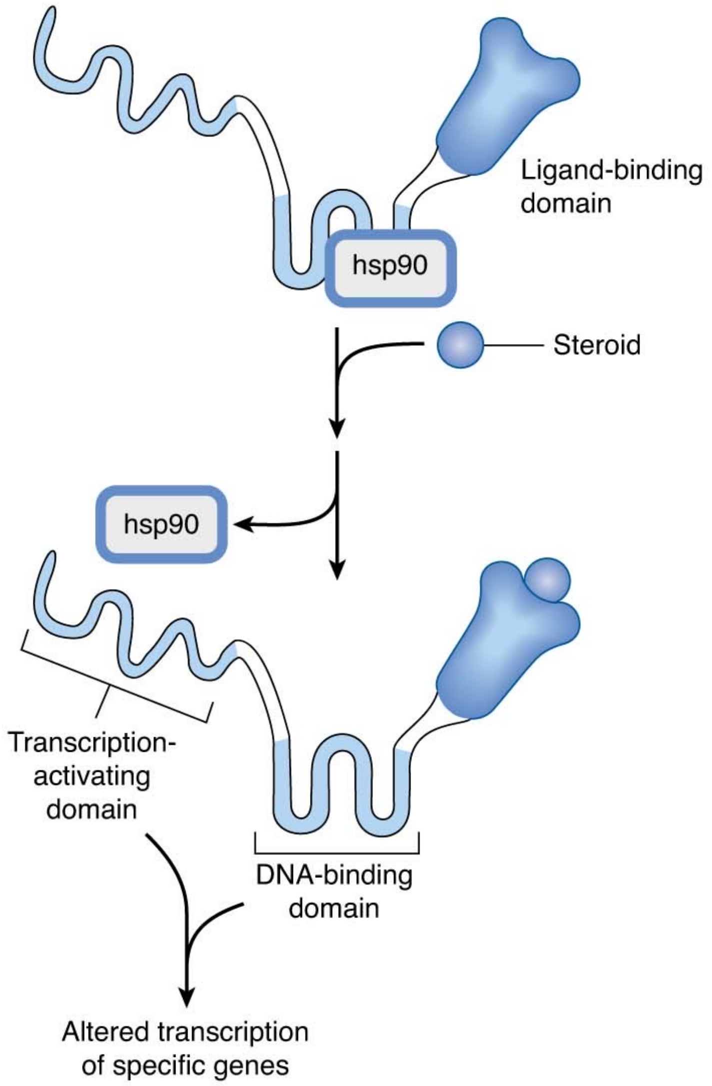


FIGURE 2–6 Mechanism of glucocorticoid action. The glucocorticoid receptor polypeptide is schematically depicted as a protein with three distinct domains. A heat-shock protein, hsp90, binds to the receptor in the absence of hormone and prevents folding into the active conformation of the receptor. Binding of a hormone ligand (steroid) causes dissociation of the hsp90 stabilizer and permits conversion to the active configuration.

Receptor Tyrosine Kinase

- 有關：
  - Insulin, epidermal growth factor(EGF)
  - platelet-derived growth factor (PDGF)
  - atrial natriaretic Peptide(ANP)
  - transforming growth factor- β(TGF- β)
- 等接受器分子receptor molecules其媒介(mediate)之第一步驟，是由一個細胞外 extracellular hormone-binding domain和細胞質內酵素 cytoplasmic enzyme domain (如蛋白質酪胺酸激酶 proteim tyrosine kinase)結合，這兩個domain結合後，可在 hydrophobic segment透過細胞膜之lipid bilayer來連結，在雙分子 dimeric from→具有活性。

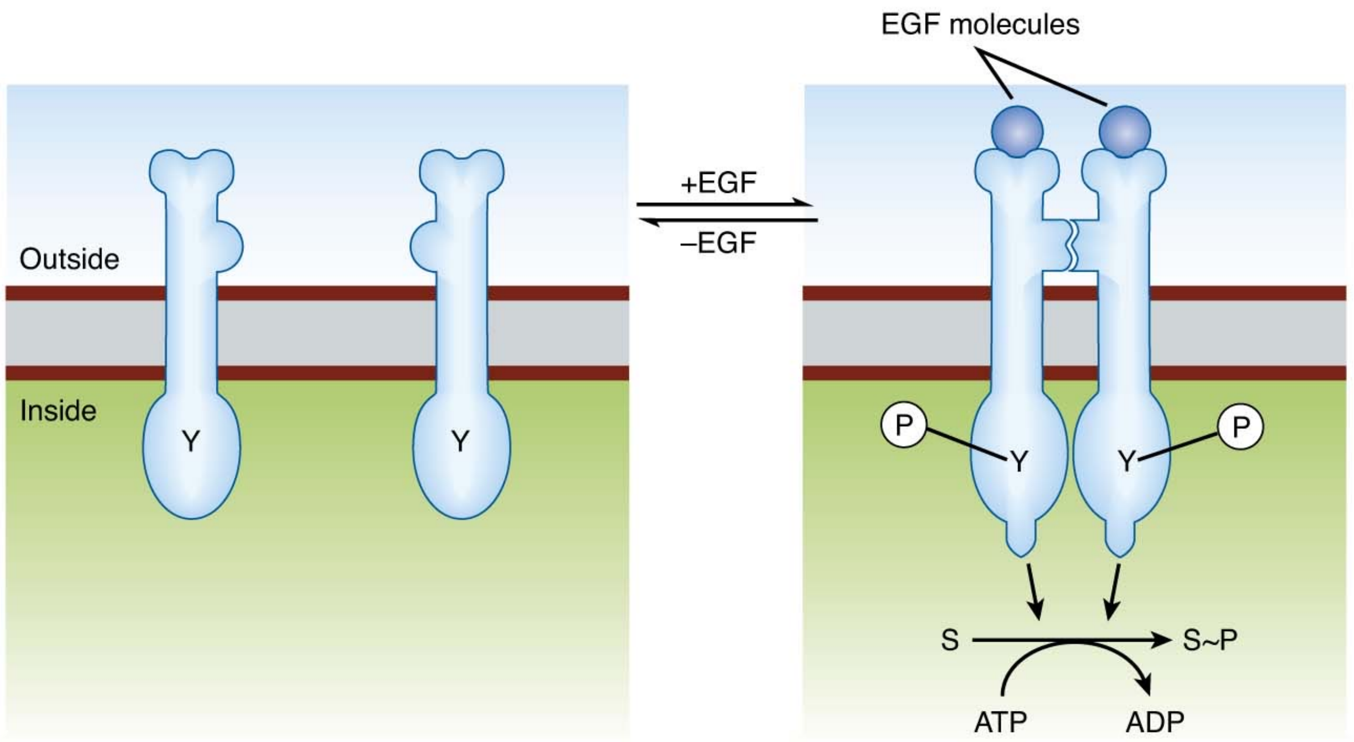


FIGURE 2–7 Mechanism of activation of the epidermal growth factor (EGF) receptor, a representative receptor tyrosine kinase. The receptor polypeptide has extracellular and cytoplasmic domains, depicted above and below the plasma membrane. Upon binding of EGF (circle), the receptor converts from its inactive monomeric state (*left*) to an active dimeric state (*right*), in which two receptor polypeptides bind noncovalently. The cytoplasmic domains become phosphorylated (P) on specific tyrosine residues (Y) and their enzymatic activities are activated, catalyzing phosphorylation of substrate proteins (S).

Cytokine Receptors 細胞動素受體

- Cytokine receptors與下列peptide ligand產生反應growth hormone,erythropoietim (紅血球生成素), interferon(干擾素), regulators of growth and differentiation (生長與分化的調節物質)
- Cytokine接受器與tyrosine kinase相似，有細胞內與細胞外domains並形成dimers，被ligand活化後→調節特定基因的轉錄。
- 開發新藥。

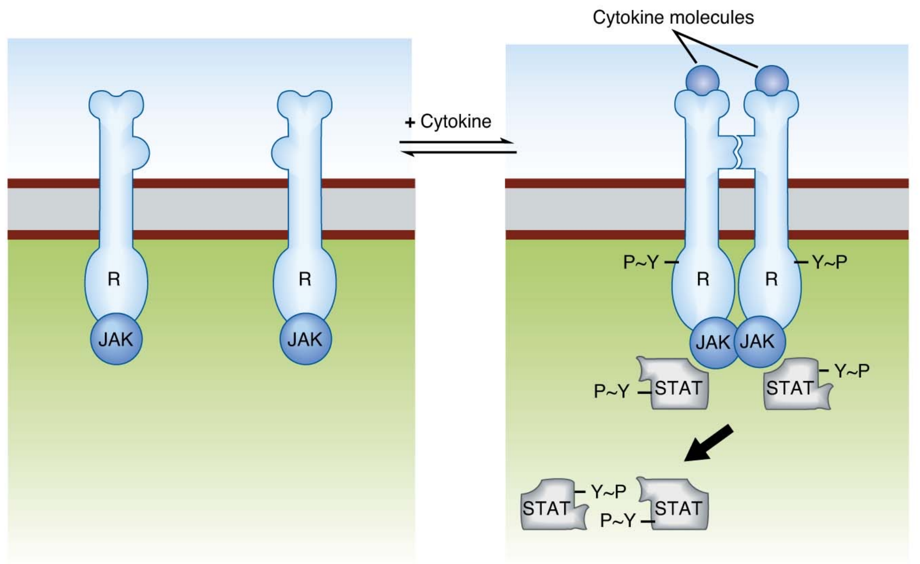


FIGURE 2–8 Cytokine receptors, like receptor tyrosine kinases, have extracellular and intracellular domains and form dimers. However, after activation by an appropriate ligand, separate mobile protein tyrosine kinase molecules (JAK) are activated, resulting in phosphorylation of signal transducers and activation of transcription (STAT) molecules. STAT dimers then travel to the nucleus, where they regulate transcription.

Ligand-gated Channels

- 許多臨床上有效用藥是經由阻斷細胞膜調節離子流動(flow of ion),而產生內因性endogenous ligand的作用。
- 這些natural ligand 有：acetylcholine, serotonin, GABA(r-aminobutyric acid), glutamate.
- 這些接受器使離子穿過細胞膜的傳導性→改變電位→ signal 如Nicotinic acetylcholine receptor (AChR).

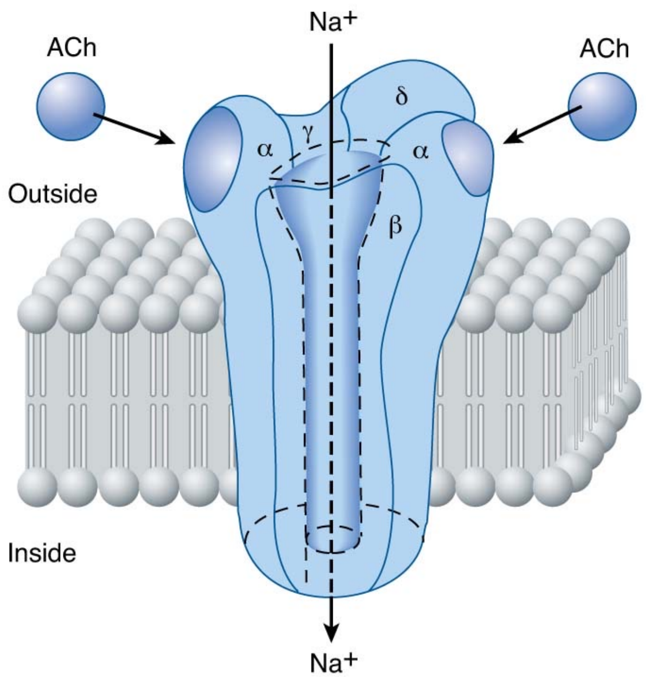


FIGURE 2–9 The nicotinic acetylcholine (ACh) receptor, a ligand-gated ion channel. The receptor molecule is depicted as embedded in a rectangular piece of plasma membrane, with extracellular fluid above and cytoplasm below. Composed of five subunits (two α, one β, one γ, and one δ), the receptor opens a central transmembrane ion channel when ACh binds to sites on the extracellular domain of its α subunits.

G protein and Second messengers

- Second messengers.有 ：
  – Cyclic adenosine-3’,5’-monophosphate (cAMP), calcium ion, or phosphoinositides
- 細胞外的ligand由一個cell-surface receptor偵測到的訊號
  →活化 G protein(位於cytoplasmic face of the plasma membrane 細胞膜的細胞質面)
  →G protein調節酵素或離子通道的活性

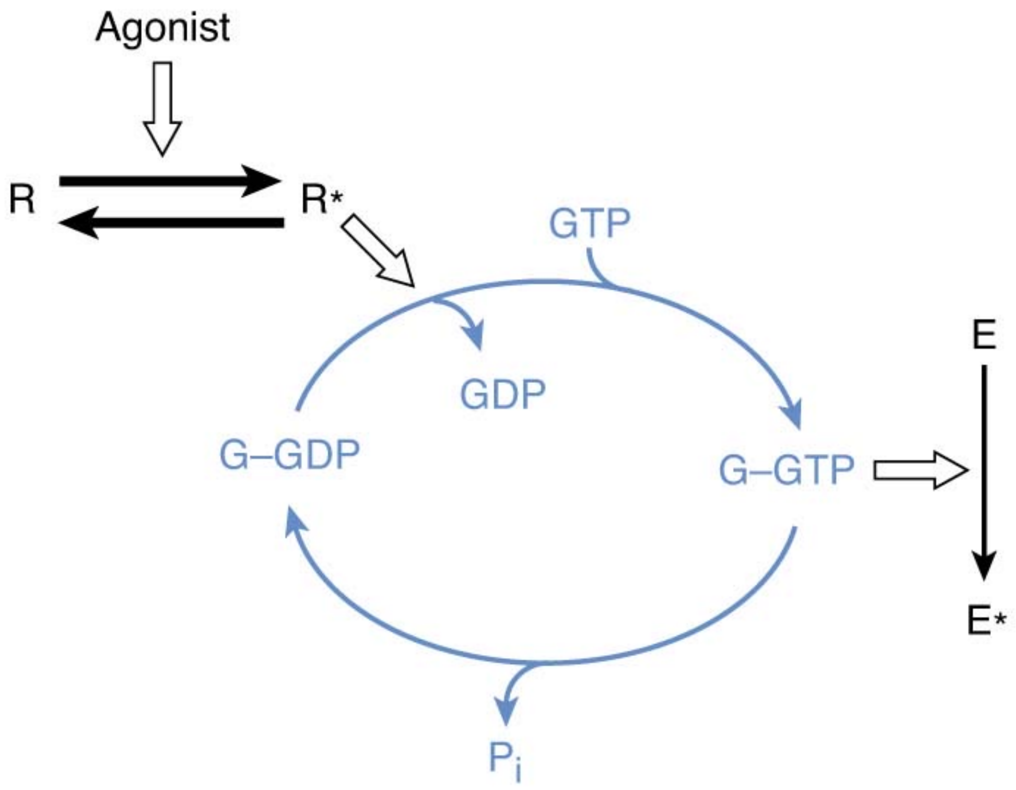


FIGURE 2–10 The guanine nucleotide-dependent activation-inactivation cycle of G proteins. The agonist activates the receptor (R→R*), which promotes release of GDP from the G protein (G), allowing entry of GTP into the nucleotide binding site. In its GTP-bound state (GGTP), the G protein regulates activity of an effector enzyme or ion channel (E→E*). The signal is terminated by hydrolysis of GTP, followed by return of the system to the basal unstimulated state. Open arrows denote regulatory effects. (P_i, inorganic phosphate.)

Second Messengers

1. Cyclic Adenosine monophosphate (cAMP)
   - cAMP是作為一個細胞之次級傳訊者
     - 如hormone response, 碳水化合物在肝臟,或triglyceride在fat cell受到p-adrenomimetic catecholamine之刺激，皆須藉由cAMP
     - Biogenic monoamines
       - Catecholamines:1.NE 2.DA
       - serotonin(5-HT)
     - Ach
     - GABA

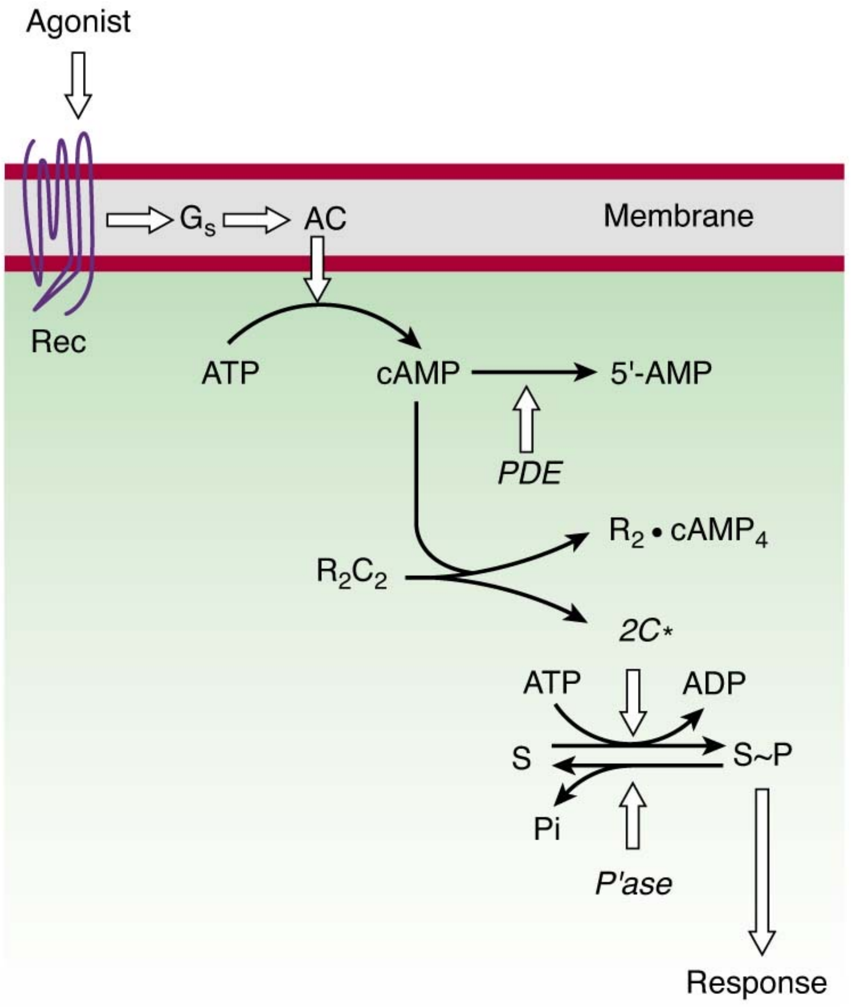


FIGURE 2–13 The cAMP second messenger pathway. Key proteins include hormone receptors (Rec), a stimulatory G protein (G_S), catalytic adenylyl cyclase (AC), phosphodiesterases (PDE) that hydrolyze cAMP, cAMP-dependent kinases, with regulatory (R) and catalytic (C) subunits, protein substrates (S) of the kinases, and phosphatases (P'ase), which remove phosphates from substrate proteins. Open arrows denote regulatory effects.

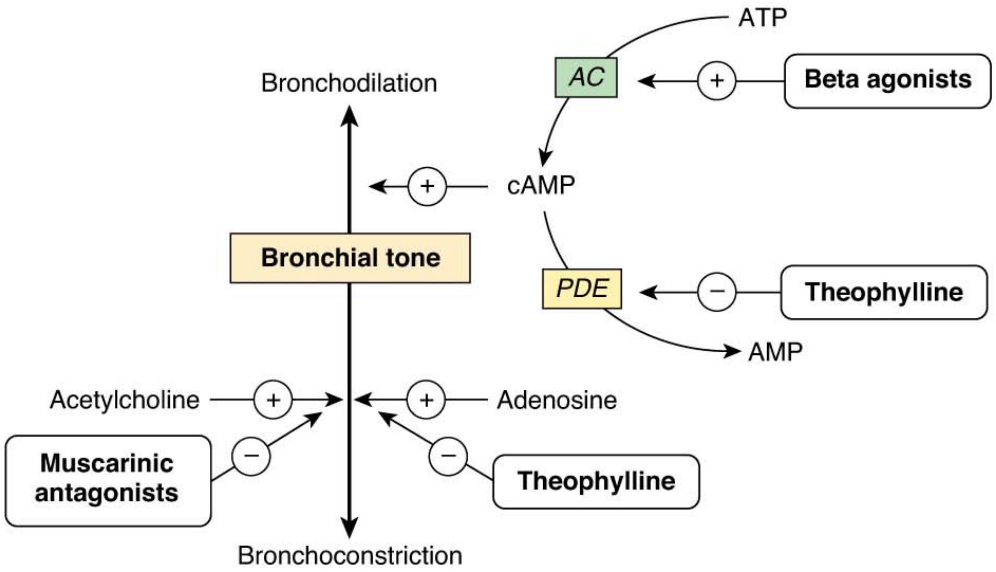


FIGURE 20–3 Bronchodilation is promoted by cAMP. Intracellular levels of cAMP can be increased by β-adrenoceptor agonists, which increase the rate of its synthesis by adenylyl cyclase (AC); or by phosphodiesterase (PDE) inhibitors such as theophylline, which slow the rate of its degradation. Bronchoconstriction can be inhibited by muscarinic antagonists and possibly by adenosine antagonists.

2. Calcium and phosphoinositides

– Hormones, neurootransmitters,及 growth factors在細胞膜上 結合G protein

– 受到膜上酵素，phospholipase C (PLC)刺激

– —→細胞質Ca^{2+}↑→response

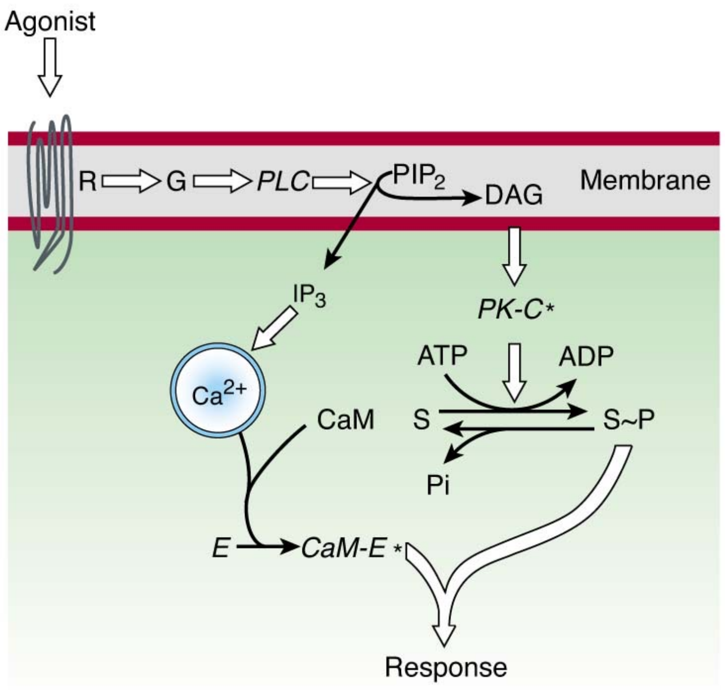


FIGURE 2–14 The Ca^{2+}-phosphoinositide signaling pathway. Key proteins include hormone receptors (R), a G protein (G), a phosphoinositide-specific phospholipase C (PLC), protein kinase C substrates of the kinase (S), calmodulin (CaM), and calmodulin-binding enzymes (E), including kinases, phosphodiesterases, etc. (PIP_2, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; DAG, diacylglycerol; IP_3, inositol trisphosphate. Asterisk denotes activated state. Open arrows denote regulatory effects.)

3. Cyclic Guanosine Monophosphate(cGMP)

- cGMP不同於cAMP
- 他廣泛存在,如腸黏膜,血管平滑肌
- 增加cGMP濃度→血管平滑肌鬆弛.(NO機轉)
- Vasodilating drugs (nitroglycerin sodium nitroprusside) 治療，cardiac ischemia及acute angina pectoris
- Hypertension 皆由NO 產生

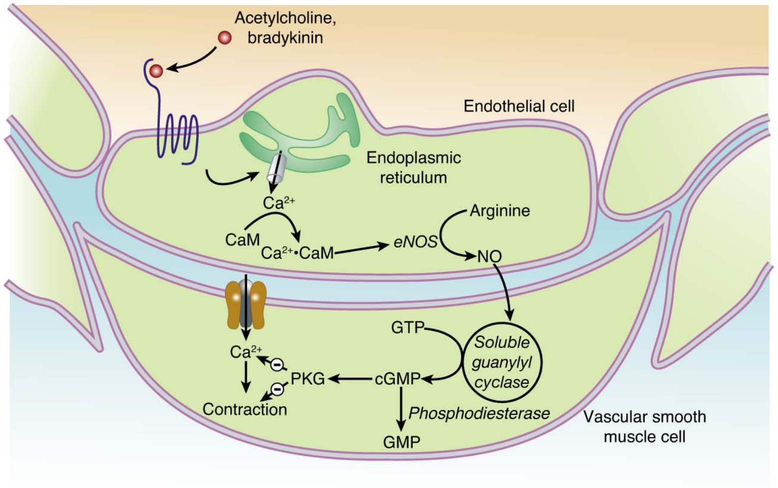


FIGURE 19–2 Regulation of vasorelaxation by endothelial-derived nitric oxide (NO). Endogenous vasodilators, eg, acetylcholine and bradykinin, activate NO synthesis in the luminal endothelial cells, leading to calcium (Ca^{2+}) efflux from the endoplasmic reticulum into the cytoplasm. Calcium binds to calmodulin (CaM), which activates endothelial NO synthase (eNOS), resulting in NO synthesis from L-arginine. NO diffuses into smooth muscle cells, where it activates soluble guanylyl cyclase and cGMP synthesis from guanosine triphosphate (GTP). cGMP binds and activates protein kinase G (PKG), resulting in an overall reduction in calcium influx, and inhibition of calcium-dependent muscle contraction. PKG can also block other pathways that lead to muscle contraction. cGMP signaling is terminated by phosphodiesterases, which convert cGMP to guanosine monophosphate (GMP).

Messengers

- First messengers:
  - neurotransmitters . hormones
- Second messengers:
  - cAMP/cGMP, IP3.Ca^{2+}-dependent protein kinase
- Third messengers:
  - 參與基因調控.細胞增殖和分化，以及腫瘤的形成等過程

核內 Third messengers

- 機體生存→適應環境的變化→合理的反應
- 反應：瞬間、長時程
  (數毫秒.數秒.數分.數小時.數週以至終生)
- 適應過程涉及複雜的細胞內調節

1. 神經系統的反射
   - 第一級神經元的興奮→引起神經傳導物質(或激素)的分泌→作為First messengers
   - →作用於target 細胞的細胞膜
2. 由跨膜轉導機制將信號傳入細胞內
   - 激活細胞內的second messengers
   - cAMP/cGMP, Diacylglyceral (DG), Ca^{2+}離子
   - 作用於相關的PKA (protein kinase A), PKG (protein kinase G), PKC (protein kinase C)等
   - 引起細胞瞬時反應

     (如神經無的興奮或抑制；肌細胞的收縮、腺細胞的分泌)

3. 引起激活第三信使，引起基因轉錄的變化.
把短暫的信號轉為長時程的反應

- Third messengers
  - 核蛋白質
  - 能與Target gene 的特異序列結合,調節其轉錄level.因此也可稱DNA結合蛋白,發揮轉錄因子,或轉錄調節因子的作用.
  - C-*fos*家族, C-*jun*家族…

第三章Pharmacokinetics

- 藥物動力學即研究藥物在體內之吸收.分布.代謝及排泄,對於評價藥物之治療效果及其toxic有其重要性
- 藥物皆須通過細胞膜才能吸收.分布.代謝及排泄

∴細胞膜之理化性質，影響其transfer

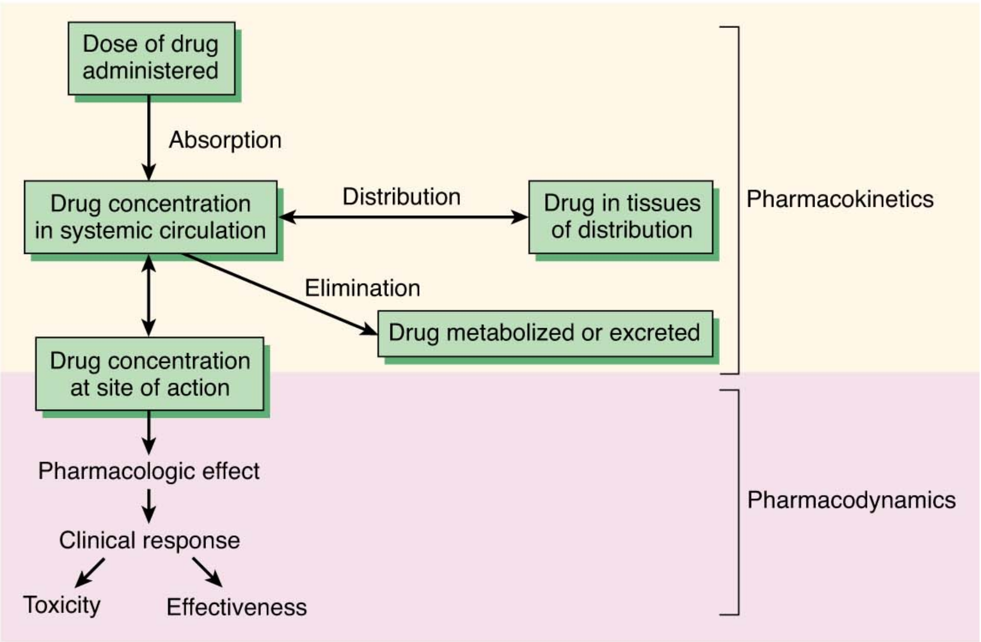


FIGURE 3–1 The relationship between dose and effect can be separated into pharmacokinetic (dose-concentration) and pharmacodynamic (concentration-effect) components. Concentration provides the link between pharmacokinetics and pharmacodynamics and is the focus of the target concentration approach to rational dosing. The three primary processes of pharmacokinetics are absorption, distribution, and elimination.

細胞膜 Cell Membrane

- 細胞之三個主要性質為:
  - 其表面具有低表面張力
  - 使脂溶性物質優先通過
  - 具有高電阻

∴一般認為細胞膜是由蛋白質覆蓋於表面之脂類所組成,能通過細胞膜而被吸收之物質,必須具有脂溶性與完全不解離者

藥物通過細胞膜之運送方法，必須藉著以下二種方式：

- 一、被動運輸 Passive Transfer
  - Simple diffusion 簡單擴散
  - Filtration 濾過作用
- 二、特殊運送 Specialized Transport
  - Active transport
  - Facilitated diffusion容易性擴散
  - Pinocytosis 胞飲作用

一、被動運送

- 1.簡單擴散Simple Diffusion:
  - 即一種物質通過細胞膜之運送速率和二邊細胞膜之濃度成正比
  - 亦即物質分子由高濃度部位向低濃度部位運輸
  - 當細胞膜二邊運輸濃度相等時，即表示運輸達平衡

  ∴脂溶性物質及非脂溶性小分子，可由簡單擴散通過細胞膜
- 2.濾過作用 filtration
  - 細胞膜是多孔膜(porous membrane)時，由於流體力學靜力(hydrostatic)或滲透壓(osmotic pressure)之不同，可使溶媒通過多孔膜。如：腎小球之過濾

- 簡單擴散及濾過作用，其通過細胞膜係依脂溶性大小而決定
  - 即由藥品之解離度及脂水分配係數(lipid-water partition coefficient)而決定之
- 藥品之解離度是受細胞膜二邊液體之pH即藥品pKa之影響
  - pKa即弱酸或鹼之酸解離常數之負對數
  - 依Henderson-Hasselbalch Equation

For an acid:

pKa=pH + log(非解離酸的分子濃度/解離酸的分子濃度)

For an base:

pKa=pH + log(非解離鹼的分子濃度/解離鹼的分子濃度)

註：弱酸的藥品pKa即低

弱鹼的藥品pKa即高

– 大部分藥品係弱酸或弱鹼

於溶液中呈非解離及解離形式:

- 其非解離portion是lipid solution,容易通過細胞膜

  如：salicylic acid(弱酸)pKa=3於pH=1時，有99%呈nonionized portion

  ∴於胃中易被吸收

- 其ionized portion 是low-lipid-solubility,不容易通過細胞膜

  如:Quinine(弱鹼)pKa=8.4, 於胃中不被吸收，要達到弱酸性腸中始被吸收

二、特殊運送

- 許多物質進入cell或通過membranes,不僅只有被動運輸之diffusion及filtration而已,還有如下之運輸
- 1.主動運輸active transport:
  - 主動運輸與被動運輸相反，為藥品分子於細胞膜中參與運輸
  - 藥品於甲面細胞膜表面carrier而吸入，以drug-carrier複合物形態通過細胞膜，此使藥品達到乙面，carrier又回到細胞膜,再與其他藥品分子結合

→此種主動運輸具有下列特性:

1. 含有細胞膜成分
2. 可由低濃度往高濃度運送
3. 運輸與濃度增減率(concentraction gradient)或電化學增減率(electrochemical gradient)成對比
4. 具選擇性
5. 可使飽和,所能運輸之量有一定限度
6. 需靠carrier媒介
7. 對細胞新陳代謝有干擾(例如由於代謝毒物,如氟化物.二硝基酚dinitro-phenol),由於缺氧而引起中毒
8. 會消耗代謝能
9. 5-fluorouracil由主動運輸吸收

- 2.容易性擴散facilitated diffusion
  - 為一種特殊形式之carrier transport
  - 具有很多如上述主動運輸之特性
  - 但其接受酵素作用之substrate與濃度增減率不會成對比
  - glucose 於細胞中之uptake即屬此種diffusion.
- 3.胞飲作用Pinocytosis
  - 許多大分子物質如蛋白質，其uptake大多以胞飲作用完成
  - 即細胞膜伸出小偽足或形成receptor,包住或吞噬顆粒及液滴(small droplet)

吸收 absorption

- 藥物分布到體液後被吸收才能發生藥效
- 其吸收速率受服用方法、溶解度、藥物理化性質等而決定

影響藥物吸收之因素

- 藥物分子大小即劑型
- 藥物之濃度
- 藥物之脂滲性lipid-permeability
- 藥物吸收部位的局部血液循環狀況
- 吸收部位表面積之大小
- 給藥途徑

經消化道吸收
Enteral Administration

- 1. 口腔黏膜吸收(舌下給藥 Sublingual)
  - 因口腔黏膜具有lipid pore membrane所以藥物舌下給藥會被吸收
  - 優點：
    - 口腔黏膜的血流量豐富,吸收快
    - 不經肝臟，亦不受消化道或食物的影響
  - 缺點：
    - 不良味道或對黏膜有刺激性之藥物，不宜用舌下

- 2. 口服用藥(per os)
  - 口服劑型有 solutions ,suspensions,capsules, tablets,coating等
  - 除solution外,其吸收速率有二個process:
    - 溶解過程：受制劑條件改變其吸收速率
    - 吸收過程：是基於胃腸道細胞膜之特性,影響其吸收速率
  - 通常經由胃腸道之吸收,是通過細胞膜之簡單擴散
    - 細胞膜是具有充滿水孔道之脂性構造(lipid structure with water-filled pores)之特性

∴.非解離脂溶性藥物能夠滲透(permeability)

- 因此
  - 弱酸：於酸性胃中呈非解離
    ∴於胃中能吸收
    如：salicylates, barbiturates
  - 弱鹼：於胃中呈解離∴於胃中不能被吸收
    如：quinine, ephedrine
- 將gastric content 鹼化(alkalinization),
  ↓弱酸性藥物於胃中之吸收
  ↑弱鹼性藥物於胃中之吸收

- 優點：
  - 安全、方便、經濟之給藥途徑
  - 弱酸、弱鹼之物質在胃腸中之吸收視其解離度來決定
  - 胃內容物之多寡會影響藥物吸收速率
- 缺點：
  - 藥物會被胃酸或酵素破壞者不能口服
  - 藥物與胃中之食物結合成複離子時,會影響藥物之吸收
  - 病人嘔吐、昏迷者不能口服給藥
  - 會刺激胃腸道之藥物不能口服

- 3.直腸給藥(Rectal Administration)
  - 優點：
    - 病人有嘔吐、無法吞嚥；昏迷不醒，無法口服時，可用此法
    - 藥物經由靜脈吸收，不通過腎臟，可減少被肝之酶破壞
    - 對胃有刺激，內服會分解時，可用此法
  - 缺點:
    - 直腸吸收不完全，具不規則，血中濃度無法控制

注射給藥Parenteral Administration

- 1.皮下注射(Subcutaneous Injection)
  - 優點：
    - 吸收慢而均勻，維持較長之時間作用
    - 通過肝臟直達血液
    - Hormone製劑皆用S.C.
  - 缺點：
    - 具有刺激腐性之藥物不能作為S.C.
    - 用量太大時，不能S.C.(通常為0.5~2ml)
  - 皮下注射由皮下注入，由皮下之結締組織及淋巴間隙吸收，主要經由注射部位之毛細血管薄壁吸收

- 2.肌肉注射(Intramuscular Injection)
  - 優點：
    - 不能做S.C.之輕度激性藥物，可做I.M.
    - 一些低溶解度、可溶於油中、suspension, 可用I.M.
    - 如水溶性之藥物I.M.可達迅速吸收之效
  - 缺點:
    - 不能注入血管內
    - 抗凝血劑不能用I.M., 以免破壞毛細血管，以致皮下出血

- 3.靜脈注射（intravenous injection）
  - 優點：
    - 因係直接注入，吸收完全，藥效快。
    - 可用於急救
  - 缺點：
    - 危險性大
    - 油溶性藥物不能I.V.

- 4.脊膜內腔注射 (Intrathecal Injection)
  - 直接注入脊髓之蛛網膜下腔（subarachnoid space）
  - 可直接作用於神經組織及腦脊髓膜
  - 不受血腦屏障（blood-brain barrier）之影響

呼吸道吸收pulmonary absorption

- →優點：
  - 肺的血流量高，吸收面積大，許多氣體，揮發性液體，可很快被吸收。
- →缺點：
  - 只能用於一些特殊之物質
  - 用藥劑量不易控制，給藥不方便
  - 氣體和揮發性液體之蒸氣，對肺上皮具有刺激性時，不適用此法。

吸收速率影響生物有效利用率

- 藥品服用後，其吸收速率與程度（extent）和生物有效利用率有關。

  A：藥品快速完全被利用

  B：有效利用率為A之一半，但速度與A相同

  C：可達有效利用，但速度為A之一半

  註：B用二倍劑量，可達A之血中濃度，A達有效度時間比C早。

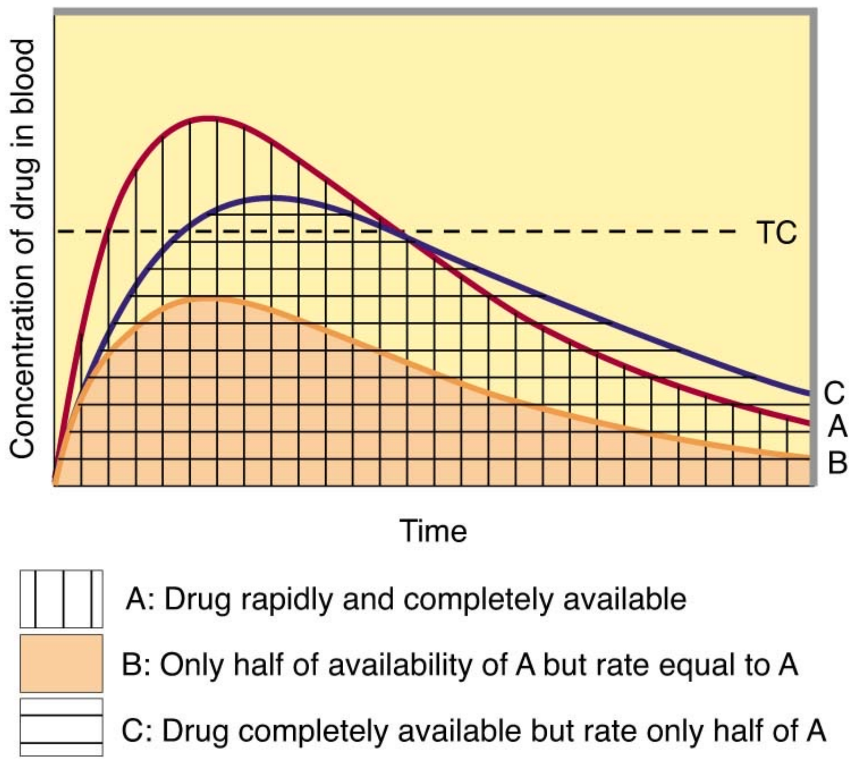


FIGURE 3–4 Blood concentration-time curves, illustrating how changes in the rate of absorption and extent of bioavailability can influence both the duration of action and the effectiveness of the same total dose of a drug administered in three different formulations. The dashed line indicates the target concentration (TC) of the drug in the blood.

生物有效利用率Bioavailability

- 概說：
  - 生物有效利用率（bioavailability）即以任何途徑給藥物，表示藥品未改變之部分（fraction of unchanged drug）真正達到循環系中之總量與速率。
  - 當藥品服用後，到達體內細胞、組織、或器官中，於一定時間內，如能達到一定濃度，且成為藥理之作用型態（active form）時，則此種藥品就可被吸收利用，而發揮藥效。
  - 藥品雖相同，如作成不同劑型，或處方不同，會產生不同之生物有效利用率。

– 如：口服藥物，其生物有效利用率必低於100%

– 其理由基於下列兩因素：

1.吸收程度（extent of absorption）

– 口服後，藥品不會被完全100%吸收

如：digoxin 只有70%達到systemic circulation因 digoxin 在胃腸吸收不良或被腸內細菌所代謝。

– 又藥品

如：高hydrophilic→不能通過lipid cell membrane

高lipophilic→不能溶解，通過水層到達cell

2.第一程式排泄（first-pass elimination）

- 藥品口服後，經由腸道吸收→門靜脈→肝→全身循環
  ∴藥品到systemic circulation之前，有可能在腸道被代謝。
- 但大部分在肝被代謝
  通常藥品在肝臟，經由膽汁排泄。
- 其過程叫做first-pass elimination
- 其效應叫做first-pass hepatic elimination on bioavailability
  以下列公式表示 extraction Ratio (ER)
  $ER=CL_{liver}/Q$
  CL_{liver}= rate of elimination liver/c
  C：concentraction
  Q：hepatic blood flow （正常70kg成人為90L/h）
  ∴藥品之systemic bioavailability (F)可由下列公式
  表示：$F=f\times(1-ER)$
  f：吸收程度
  ER：extraction ratio

例：morphine

口服在腸胃道完全被吸收∴其f=1

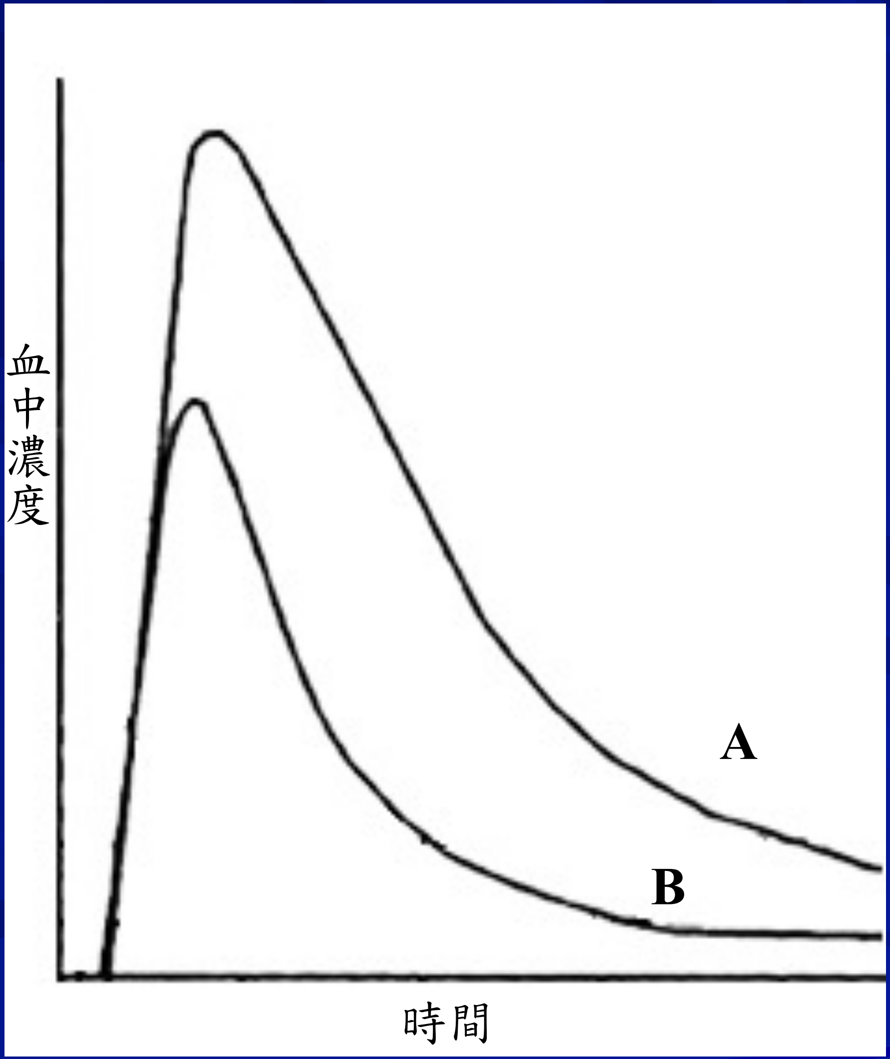
但其hepatic extraction ratio 是0.67

∴$F=1\times(1-0.67)=33\%$

∴morphine 之oral availability是33%

3.吸收速率(Rate of Absorption)

– 吸收速率決定在服用部位及劑型



劑型B必須2倍劑量才能得到劑型A相同之血中濃度

影響生物有效利用率之理化因素

1.藥品溶解度(Drug Solubility)

→一種藥品必須能容於溶液之中,使可通過細胞膜而被吸收,因此所有經過胃腸道之藥品,皆要具有相當之溶解度;微溶性藥品很難被吸收

2.溶解速率

– 藥品溶解速率會影響其生物有效利用率，以下因素與藥品溶解速率有關：

(a)粘度(viscosity)粘度高者,分子從其顆粒表面擴散出之能力會降低

(b)結晶溶解物(crystallizing solvate)

prednisolone及hrdrocortisone之tert-butyl acetate esters如形成monoethanol solvate時吸收比形成anhydrous ester為佳

(c)鹽類型(salt form)

Levy 作Aspirin 及其Aluminum salt之溶解速率，Aspirin aluminum salt溶於酸液或鹼液之速率比Aspirin慢

(d)顆粒大小(partical size)

粗大顆粒溶解較慢，吸收也較慢，但有些藥品顆粒變細，於GI之安全性就降低，如Erythromycin於胃中不安定

∴藥典規定有些藥品必需作溶解試驗 (dissolution test)

(e)結晶型(crystal form):

如Chloramphenical呈結晶形時不被吸收， 其非結晶形(amorphous form)則被吸收

(f)界面活性劑(surfactant):

可以增加散劑之wetability

對於hrdrophobic powder(不吸水)可增加溶解速率

3.影響生物有效利用率之製劑因素

→Pharmaceutical factors that affect bioavailability

(a)添加物(additives)：

– tetracyclic HCL加citric acid或glucosamine於血中濃度↑比單獨tetracycline為高

(b)劑型：

– 錠劑受壓力.粘合劑.崩散劑等影響，影響生物有效利用率，腸衣錠、長效錠

分佈 Distribution

- 藥品之標準使用劑量,系以健康試驗者及患者對藥品之吸收.分佈及排泄之平均效價為基準而訂定之
- 藥品動力學之二個主要parameters為：
  - Volume of distribution(分布量)
  - Clearance(清除率)
- 分布量:(分布在血液、血漿中)
  - Volume of distribution (Vd)
    - 是藥品在體內含量和藥品在血中濃度之比
  - Vd＝Amount of drug in body / C

    ＊C：concentration of drug

- 如：

  Digitoxin: Vd=38 Effective Concentration=10ng/ml

  $t_{1/2}$=161 hr

  Digoxin: Vd=440 Effective Concentration=0.8ng/ml

  $t_{1/2}$=50 hr

清除率Clearance

- 清除率是指藥品排泄率與藥品濃度之比

  $CL = \text{rate of elimination} / C$

  $CL_{renal} = \text{rate of elimination kidney} / C$

  $CL_{liver} = \text{rate of elimination liver} / C$

  $CL_{other} = \text{rate of elimination other} / C$

  $\therefore CL_{systemic} = C_{renal} + CL_{liver} + CL_{other}$

- 藥物之排除(elimination)是指藥物從身體經由各種排除，途徑而移除
- 主要有二個部分：排泄與生體內轉變
  - 藥物排泄 (excretion) ：是移除完整的藥物
    - 非揮發性藥物(excretion)

      非揮發性藥物：

      主要經由腎排泄,通過腎→膀胱→尿

      其他途徑包括:膽汁、汗腺、唾液、乳汁
    - 揮發性藥物：均由肺排泄到呼出的空氣中
  - 生體內轉變或代謝(metabolism)
    - 是藥物在體內化學性的轉變成代謝物之過程，通常經由酵素，但亦有經由水解(如：酯之水解)

半衰期 Half-life

- 半衰期即藥品在體內排泄，改變1/2量所需之時間。亦即volume of distribution與clearance之比，所以$t_{1/2}=0.7 \times Vd/Cl$ *0.7為常數

如 Acetaminophen

Vd=67 L / 70 kg， CL=21 L/h/70 kg

∴$t_{1/2}$為2 hr

TABLE 3–1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for selected drugs. (See Speight & Holford, 1997, for a more comprehensive listing.)

Drug	Oral Availability (F) (%)	Urinary Excretion (%)	Bound in Plasma (%)	Clearance (L/h/70 kg)[1]	Volume of Distribution (L/70 kg)	Half-Life (h)	Target Concentrations	Toxic Concentrations
Acetaminophen	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	> 300 mg/L
Acyclovir	23	75	15	19.8	48	2.4	...	...
Amikacin	...	98	4	5.46	19	2.3	...	...
Amoxicillin	93	86	18	10.8	15	1.7	...	...
Amphotericin	...	4	90	1.92	53	18	...	...
Ampicillin	62	82	18	16.2	20	1.3	...	...
Aspirin	68	1	49	39	11	0.25	...	...
Atenolol	56	94	5	10.2	67	6.1	1 mg/L	...
Atropine	50	57	18	24.6	120	4.3	...	...
Captopril	65	38	30	50.4	57	2.2	50 ng/mL	...
Carbamazepine	70	1	74	5.34	98	15	6 mg/L	> 9 mg/L
Cephalexin	90	91	14	18	18	0.9	...	...
Cephalothin	...	52	71	28.2	18	0.57	...	...
Chloramphenicol	80	25	53	10.2	66	2.7	...	...
Chlordiazepoxide	100	1	97	2.28	21	10	1 mg/L	...
Chloroquine	89	61	61	45	13,000	214	20 ng/mL	250 ng/mL

TABLE 3–1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for selected drugs. (See Speight & Holford, 1997, for a more comprehensive listing.)

Drug	Oral Availability (F) (%)	Urinary Excretion (%)	Bound in Plasma (%)	Clearance (L/h/70 kg)[1]	Volume of Distribution (L/70 kg)	Half-Life (h)	Target Concentrations	Toxic Concentrations
Chlorpropamide	90	20	96	0.126	6.8	33	...	...
Cimetidine	62	62	19	32.4	70	1.9	0.8 mg/L	...
Ciprofloxacin	60	65	40	25.2	130	4.1	...	...
Clonidine	95	62	20	12.6	150	12	1 ng/mL	...
Cyclosporine	23	1	93	24.6	85	5.6	200 ng/mL	> 400 ng/mL
Diazepam	100	1	99	1.62	77	43	300 ng/mL	...
Digitoxin	90	32	97	0.234	38	161	10 ng/mL	> 35 ng/mL
Digoxin	70	60	25	7	500	50	1 ng/mL	> 2 ng/mL
Diltiazem	44	4	78	50.4	220	3.7	...	...
Disopyramide	83	55	2	5.04	41	6	3 mg/mL	> 8 mg/mL
Enalapril	95	90	55	9	40	3	> 0.5 ng/mL	...
Erythromycin	35	12	84	38.4	55	1.6	...	...
Ethambutol	77	79	5	36	110	3.1	...	> 10 mg/L
Fluoxetine	60	3	94	40.2	2500	53	...	...
Furosemide	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	> 25 mg/L
Gentamicin	...	90	10	5.4	18	2.5	...	...

影響藥物在體內分布之因素

1. 血漿蛋白結合Plasma Protein Binding
   - 藥品進入血液後，就與血漿蛋白結合，故血中藥之濃度比細胞外液還要高
   - 藥品在血中與蛋白結合(bound protein)與游離態(free form)的藥量保持平衡狀態
   - 當未結合部分被代謝或排泄,結合態的藥物會放出來，protein binding會延長藥物於體內之$t_{1/2}$，因此結合部分之藥物不會由腎絲球過濾排出，也不參與體內之biotransformation
   - 蛋白質結合能力不是沒有限定，若再服用劑量，它會變成飽和，而會突然增加毒性
   - 如低白蛋白血症病人(hypoalbuminemia,肝硬化之病人易生)：服藥後與蛋白質結合之力弱，毒性就易發生

→血漿蛋白結合一般認為與pharmacokinetics, pharmacodynamics 及 drug interaction 有關。

- 但臨床上提不出證據：
- 當protein binding改變時，其藥效是否隨之改變。

→一般認為當藥物若由鍵結蛋白中游離出來，即unbound drug concentration 增加時，其藥效和毒性亦即增加。但事實上此觀念是於試管中試驗，未能在人體研究中取得證明。

→plasma protein binding是否重要？

(1) 藥物服用後鍵結型藥物約佔1/3，因此釋出之未鍵結型藥物至多5%（1-10%）

如warfarin：在作用部位之未鍵結型態至多亦僅5%之活性。

(2) 未鍵結型態藥物濃度如在plasma中增加（如clearance 速率不變），則排泄速率將相對增加。

(3) 因此，一般藥物之血漿蛋白鍵結在藥物之藥效及動力學較不顯著，但在藥物相互作用機轉上較有相關性。

2. 藥物之細胞結合（cellular binding of drug）

- 藥物之細胞結合通常是由藥物與細胞成分間之親和力（affinity），如：
- Antimalarial drug：quinacrine（Atabrine）於肝及肌肉中有高濃度，由於此藥與核蛋白nucleoprotein有很高親和力。
- Thiobarbiturate靜脈麻醉，僅有短暫之作用時間，其原因由於腦細胞快速uptake此藥，發生麻醉；但馬上於血中快速降低其濃度。

3. 脂溶性較高的藥物，會儲積於體內脂肪中。

4. 腦血管障壁B.B.B

– BBB位於CNS內之微血管管壁之基底膜（basement membrane）

  - 脂溶性藥物較易通過BBB

第四章 藥物生體內轉變 (drug biotransformation)

- 異生物質xenobiotics
  - 人類每天廣泛暴露於外來之化合物中，此物質叫做xenobiotics
  - 異生物質可以從肺、皮膚或經由消化道，以食物、飲料或當作治療之藥物，經由吸收進入體內
  - 環境中之異生物質存在於空氣、水、或食物中，有些是無毒的，可以產生生物活性；有些是有毒的，產生生物活性後，經吸收可轉換成活性代謝物。（於Toxicology討論）
  - 本章所討論之xenobiotics所指的是drugs

藥物為何需要Biotransformation？

1. Lipophilic barbiturates:(如 thiopental, pentobarbital)
   假如不代謝成更水溶性之代謝物，則其半衰期非常長
2. Lipophilic substanc： (如 DDT)
   →如不代謝，則貯存於體內脂肪組織可達一年之久
3.代謝物通常比原藥物之活性較低或成不活性
   但有些藥物經biotransformation後，會產生更具毒性(mutagenicity, teratogenicity, carcinogenicity),或更活性

4.脂溶性，若弱有機酸或鹼藥物,很快就可由腎小管再吸收，即在體內消失比較不容易。

5.故藥物在體內若要被排泄，必須轉化成極性化合物(polar compound)，使其代謝物成為脂溶性減低，在體內的生理pH值下成為離子化，更使這些脂溶性不高的代謝物與血漿蛋白之結合力減少，且貯積於體內脂肪或穿過細胞膜之能力亦降低

6. ∴ biotransformation不僅在幫助藥物自體內消失或使其不活性化；而可使之由尿中排泄出體外。

- 藥物性質在biotransformation之角色：
  →大部分藥物之生物轉換，都發生在一般循環系統或由腎臟排出；小部分發生在腸腔或腸壁。
  →依藥性質其反應，有二種：phase I、phase II reaction

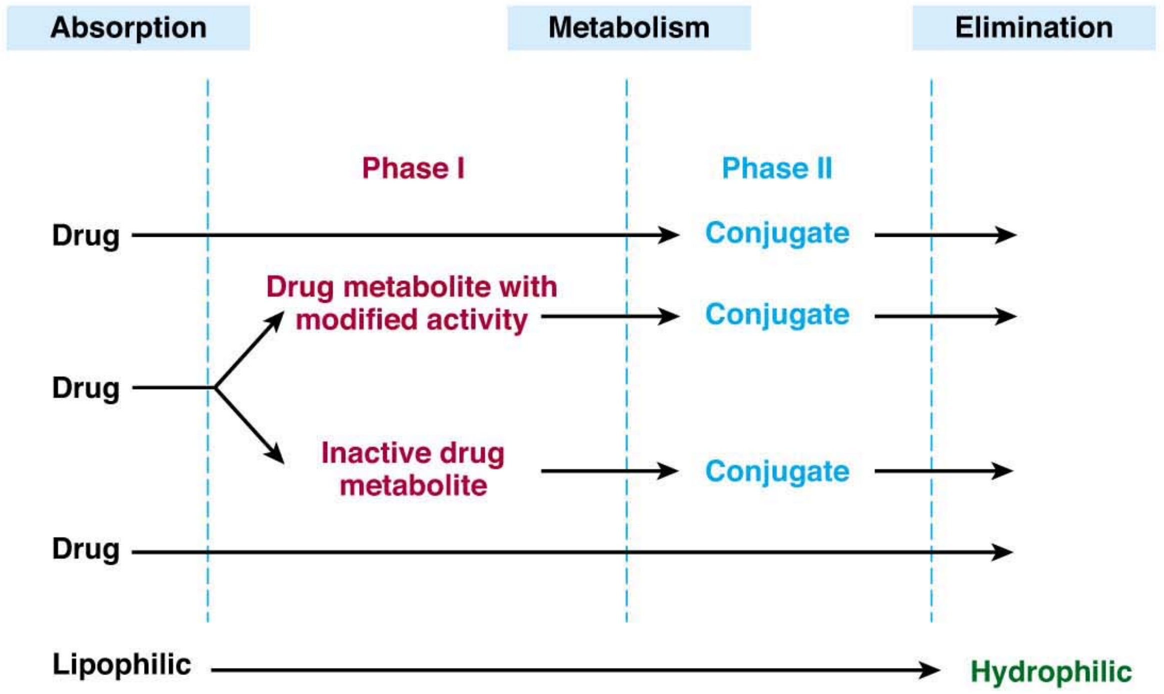


FIGURE 4–1 Phase I and phase II reactions, and direct elimination, in drug biodisposition. Phase II reactions may also precede phase I reactions.

1. 許多phase I反應產物，不會快速被排泄，必須與內生性物質如glucuronic acid, sulfuric acid, acetic acid 或amino acid 等結合成新的functional group，形成高極性conjugate group，這種conjugation（或synthetic）reaction即是 phase II metabolism。
2. Phase I反應通常把原藥物轉變成更具極性之代謝物，這些藥物代謝物皆成不活性，或活性被改變，再於phase II conjugate→排泄。
3. Phase I 代謝物是完全極性者，它即直接被排泄。

→雖然大部分藥物進行 biotransformation 原藥物須先經由phase I reaction ，再形成conjugate group之 phase II reaction.

但有例外：如isoniazid

先phase II （acetylation）形成N-acetyl 1NH conjugate再phase I（hydrolysis），水解形成isonicotinic acid，及hepatotoxic metabolite。

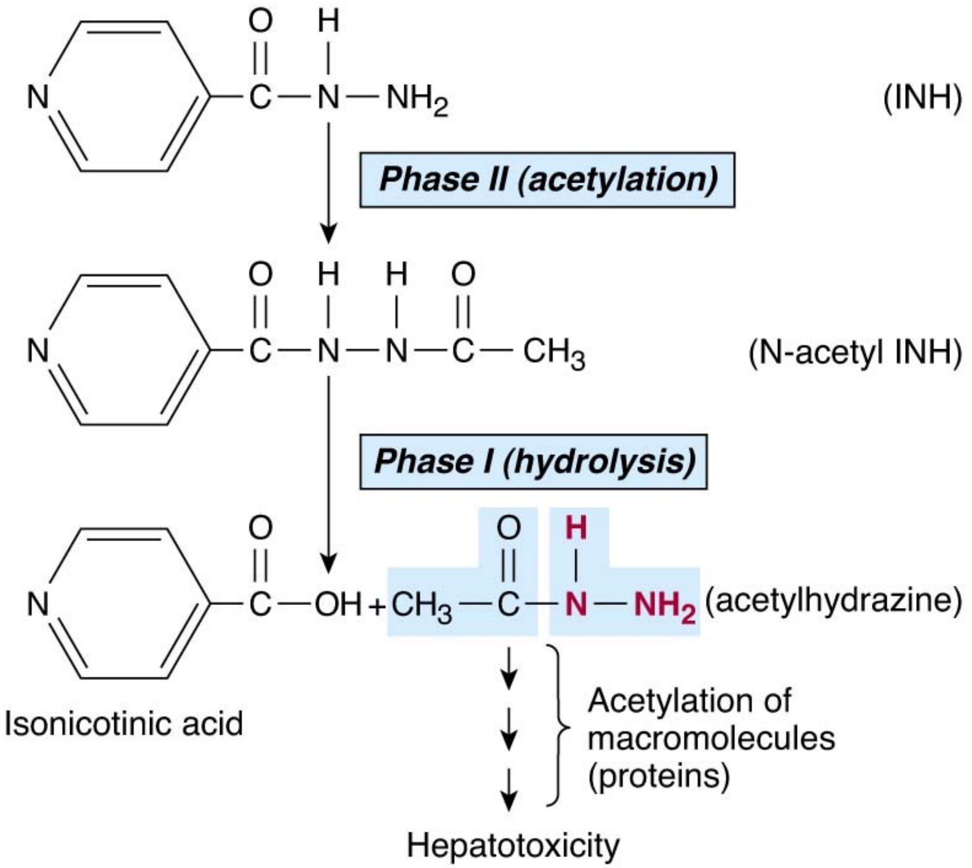


FIGURE 4–2 Phase II activation of isoniazid (INH) to a hepatotoxic metabolite.

藥物 biotransformation 發生在何處？

- 雖然 組織都有能力代謝藥物。但肝臟是藥物代謝之主要器官。其他組織如胃腸道、肺、皮膚及腎亦具有藥代謝的能力。
- 首次效應（first-pass effect）
  - 又叫全身分佈前排除（presystemic elimination）
    - 口服藥物（isoproterenol, meperidine, pentazocin, morphine）由小腸吸收，在到達全身循環之前，先入肝，即經肝門靜脈系統送至肝臟，再進行代謝，謂之首次效應。
    - 即口服藥物到達全身循環前快速代謝，謂之
  - 又有些藥物 (clonazepam, chlorpromazine)在小腸比在肝臟容易被代謝，因此小腸代謝應包括在首次效應內
  - 因此在肝或小腸粘膜細胞代謝的藥，口服給藥時，全身可用率不佳。
- 通常藥物會被胃酸代謝（如 penicillin），消化酵素代謝（如polypeptides insulin），及腸壁酵素（sympathomimetic catecholamines）。

微粒體混合功能氧化酶系統
Microsomal mixed function oxidase system

1. 概述
   - 許多藥物代謝酵素存在於肝臟內質網 (endoplasmic reticulum) 之親脂性細胞膜內 (lipophilic membrane)
   - 微粒體(Microsomes)
     - 肝臟網狀結構之實質細胞內質網，無法分離,必須研勻，在超離心中斷裂及分化離心，即得到顆粒狀微粒體。

- 微粒體在形態上和功能上有兩大類:

(1)粗面內質網(rough endoplasmic reticulum)

→在蛋白質合成上非常重要。

(2)滑面內質網(smooth endoplsmic reticulum)

→對於氧化藥物之代謝具較高之活性。

→含有重要酵素:混合功能氧化酶(mixed function oxides MFO 或 mono-oxygenase)

※mono-oxygenase：

本來不是對外來異物，而是對內生性固醇類激素、膽固醇、脂肪酸等之氧化。但在進化過程中變得具有對外來異物進行消除的功能。

- Microsomal Drug Oxidation 需要還原的NADPH 、分子態氧(molecular oxygen) 及cytochrome P-450等。
  - 細胞色素 P-450：
    - Klingenberg 在1958年將微粒體還原後，通入一氧化碳，在450nm有最大吸收的色素。
    - Omura, Sato 在1962年證明這是細胞色素型的血紅蛋白，並命名(P: pigment 色素)
  - 細胞色素 P-450是對藥物進行代謝的活性中心

2.細胞色素P-450參與藥物氧化流程圖:

(1)原藥物parent drug RH先與三價鐵P-450結合，形成RH- P-450-Fe^{3+}

(2)NADPH提供一個電子給flavoprotein reductase把氧化的RH-P-450-Fe $^{3+}$還原成RH-P-450-Fe^{2+}

※NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

(3)從NADPH提供之另一個電子，經由同樣之flavoprotein reductive，把分子氧(molecular oxygen)還原形成：活性-氧-細胞色素 P-450 酶作用物 (actived oxygen-cytochrome P-450-substrate)

RH-[P-450 Fe^{2+}]
|
O_2

(4)此複合物把活性氧轉換到受酵素分解藥物上，即形成氧化產物 R-OH (oxidized product)

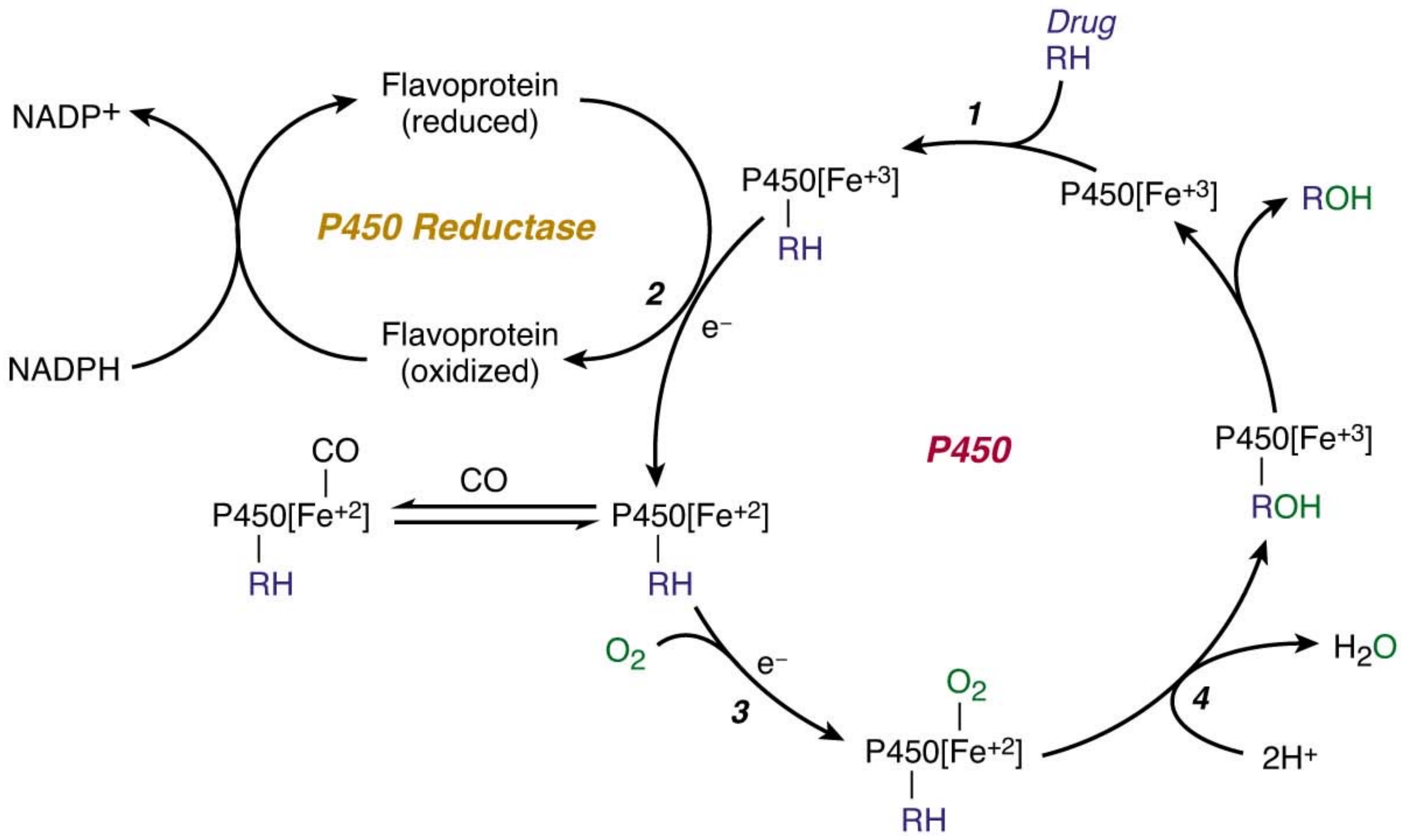


FIGURE 4–3 Cytochrome P450 cycle in drug oxidations. RH, parent drug; ROH, oxidized metabolite; e^-, electron.

3.藥物代謝酶的誘出 Enzyme induction

- 某些化合物可以使藥物代謝酶的活性增加,與藥物併用時能促進藥物的代謝,並降低藥理作用(引起誘出之化合物稱為誘出劑inducer)
- 各種酶作用物質(substrate)能誘出cytochrome P-450,依分子量及免疫化學之特性,有下列form

(1)Cytochrome P450 2B1(以前叫做P-450b)服用phenobarbital所出

(2)Cytochrome P450 1A1(cytochrome P450或P-448)

→服用polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs)所誘出

→如：prototype之3-methylcholanthrene、又吸菸、燻肉亦會誘出cytochrome P-450 1A1

(3)Glucocorticoids,macrolide antibiotics,anticonvulsants 會誘出特殊之form叫cytochrome P450 3A

(4)isoniazid,長期飲酒會誘出cytochrome P-450 2E1,此代謝酶能氧化ethanol,並活化了carcinogenic nitrosamines.

(5)clofibrate(降低VLDL藥物)會誘出不同之isozymes, cytochromeP450 4A

※Inducer：Ethanol
Omeprazole
Phenobarbital
Rifampin
Smoking

TABLE 4–2 **Human liver P450s (CYPs), and some of the drugs metabolized (substrates), inducers, and selective inhibitors.**

CYP	Substrates	Inducers	Inhibitors
1A2	Acetaminophen, antipyrine, caffeine, clomipramine, phenacetin, tacrine, tamoxifen, theophylline, warfarin	Smoking, charcoal-broiled foods, cruciferous vegetables, omeprazole	Galangin, furafylline, fluvoxamine
2A6	Coumarin, tobacco nitrosamines, nicotine (to cotinine and 2'-hydroxynicotine)	Rifampin, phenobarbital	Tranylcypromine, menthofuran, methoxsalen
2B6	Artemisinin, bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, ketamine, *S*-mephobarbital, *S*-mephenytoin (*N*-demethylation to nirvanol), methadone, nevirapine, propofol, selegiline, sertraline, ticlopidine	Phenobarbital, cyclophosphamide	Ticlopidine, clopidogrel
2C8	Taxol, all-*trans*-retinoic acid	Rifampin, barbiturates	Trimethoprim
2C9	Celecoxib, flurbiprofen, hexobarbital, ibuprofen, losartan, phenytoin, tolbutamide, trimethadione, sulfaphenazole, *S*-warfarin, ticrynafen	Barbiturates, rifampin	Tienilic acid, sulfaphenazole
2C18	Tolbutamide, phenytoin	Phenobarbital	

TABLE 4–2 Human liver P450s (CYPs), and some of the drugs metabolized (substrates), inducers, and selective inhibitors.

CYP	Substrates	Inducers	Inhibitors
2C19	Diazepam, *S*-mephenytoin, naproxen, nirvanol, omeprazole, propranolol	Barbiturates, rifampin	*N*3-benzylnirvanol, *N*3-benzylphenobarbital, fluconazole
2D6	Bufuralol, bupranolol, clomipramine, clozapine, codeine, debrisoquin, dextromethorphan, encainide, flecainide, fluoxetine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, 4-methoxy-amphetamine, metoprolol, mexiletine, oxycodone, paroxetine, phenformin, propafenone, propoxyphene, risperidone, selegiline (deprenyl), sparteine, thioridazine, timolol, tricyclic antidepressants	Unknown	Quinidine, paroxetine
2E1	Acetaminophen, chlorzoxazone, enflurane, halothane, ethanol (a minor pathway)	Ethanol, isoniazid	4-Methylpyrazole, disulfiram
3A4[1]	Acetaminophen, alfentanil, amiodarone, astemizole, cisapride, cocaine, cortisol, cyclosporine, dapsone, diazepam, dihydroergotamine, dihydropyridines, diltiazem, erythromycin, ethinyl estradiol, gestodene, indinavir, lidocaine, lovastatin, macrolides, methadone, miconazole, midazolam, mifepristone, nifedipine, paclitaxel, progesterone, quinidine, rapamycin, ritonavir, saquinavir, spironolactone, sulfamethoxazole, sufentanil, tacrolimus, tamoxifen, terfenadine, testosterone, tetrahydrocannabinol, triazolam, troleandomycin, verapamil	Barbiturates, carbamazepine, glucocorticoids, macrolide antibiotics, pioglitazone, phenytoin, rifampin, St. John's wort	Azamulin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice (furanocoumarins), itraconazole, ketoconazole, ritonavir, troleandomycin

[1]CYP3A5 has similar substrate and inhibitor profiles, but except for a few drugs is generally less active than CYP3A4.

Cytochrome P-450 families and the isoforms important to oxidative drug metabolism

Family	Isoform	Drug substrate
CYP1	CYP1A2	Theophylline
CYP2	CYP2D6	Codeine
CYP3	CYP3A4	Cyclosporine

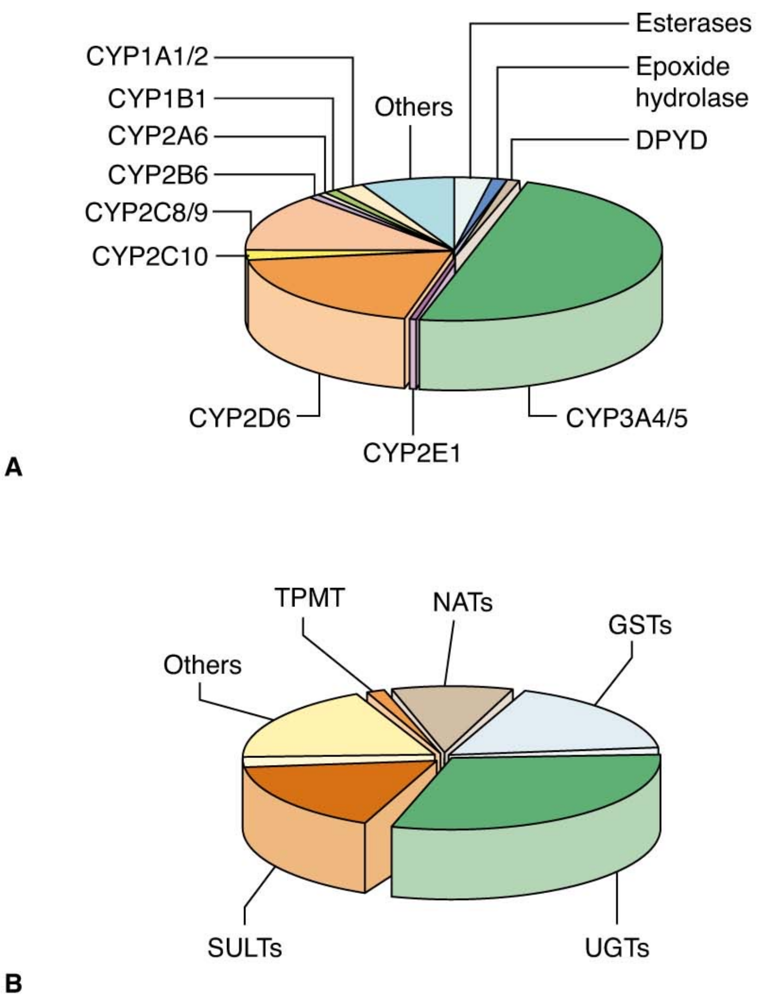


FIGURE 4–4 Relative contributions of various cytochrome P450 isoforms (**A**) and different phase II pathways (**B**) to metabolism of drugs in clinical use. Many drugs are metabolized by two or more of these pathways. Note that two pathways, CYP3A4/5 and UGT, are involved in the metabolism of more than 75% of drugs in use. DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione-*S*-transferase; NAT, *N*-acetyltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase. (Reproduced, with permission, from Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, 2006 McGraw-Hill Medical.)

4. 藥物代謝酶的抑制 Enzyme inhibition

- 某些化合物可以使藥物代謝酶的活化抑制，最有名的inhibitor proadifen(SKF525A)
- Imidazole-containing drugs
  - 如cimetidine , Ketoconazole 和 cytochrome P-450 鐵離子結合降低endogenous substrate (testosterone)之代謝↓

※Inhibitor ： Cimetidine
Erythromycin
grape fruit juice
Ketoconazole
Quinidine

藥物排泄 Drug Excretion

- 藥物自吸收、分布，從作用部位經循環於肝臟及其他代謝器官，生物轉化後，送到排泄器官，被排出體外
- 排泄途徑有：
  - 腎(尿)，小腸(膽汁、大便)、肺、乳汁、汗
  - 尿和大便是藥物排泄之最主要之途徑

影響藥物Elimination之因素

1.藥物本身之特性

2.腎小球過濾情形

3.藥物濃度

4.尿中pH

→如：salicylic acid (弱酸pKa3.0)由尿排出之前，就容易分解；但如尿中pH增高為6.0時，未分解(原形)，由尿排出，因此治療salicylate中毒，即使尿便鹼性，服sod. bicarbonate使尿變鹼性，可促進salicylate, phenobarbital之排泄

藥物代謝成毒性物質

- Metabolism of Drugs to toxic products
  - Drugs 或其他foreign chemicals之代謝，不全然是解毒作用或排除化合物之知單純生化反應
  - 有許多藥物在濃度低時毒性不明顯，如：
    - Acetaminophen (paracetamol)在成人每天dose 1.2g/d是安全的
    - Acetaminophen經Glucuronidation及Sulfation排出95%代謝物
    - 但當大量服用後,Glucuronidation及Sulfation路徑飽和，P450依賴性路徑的代謝作用變成相當重要

    →因細胞內nucleophiles 如GSH (glutathione)不存在條件下，會產生N-acetylbenzoiminoguinone之反應代謝物

    →與細胞蛋白質反應→hepatoticity

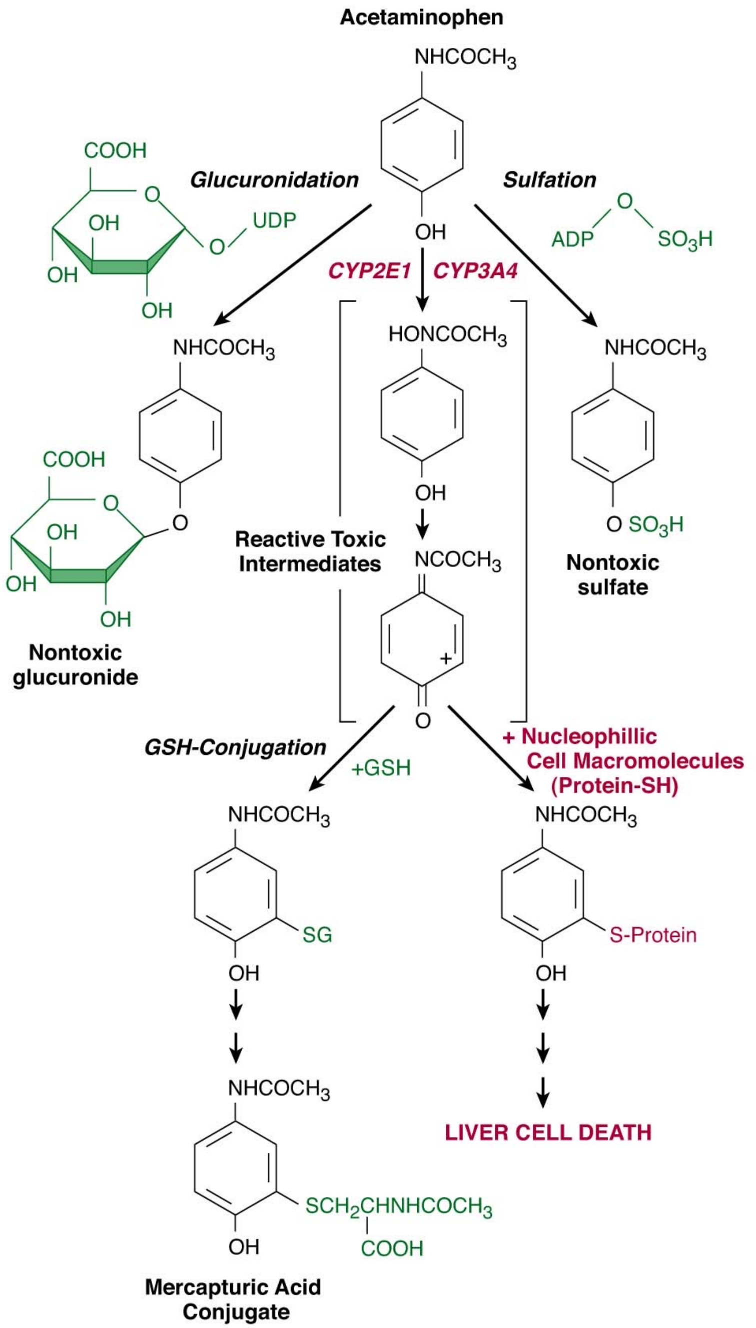


FIGURE 4–5 Metabolism of acetaminophen (top center) to hepatotoxic metabolites. GSH, glutathione; SG, glutathione moiety.

新藥開發

基礎和臨床評估

Basic and Clinical Evaluation of New Drugs

一、概說

- 西藥之新藥開發必須經由：
  - 合成→開發→登記
- 從五千至一萬種合成化合物中→尋找一種新藥
- 開發一種新藥必須花費：
  - 美金：100 million~350 million
  - 時間：需十年
  - 專利期：17~20年
  - 專利期滿(20年)後就成為一般藥品

二、開發新藥過程

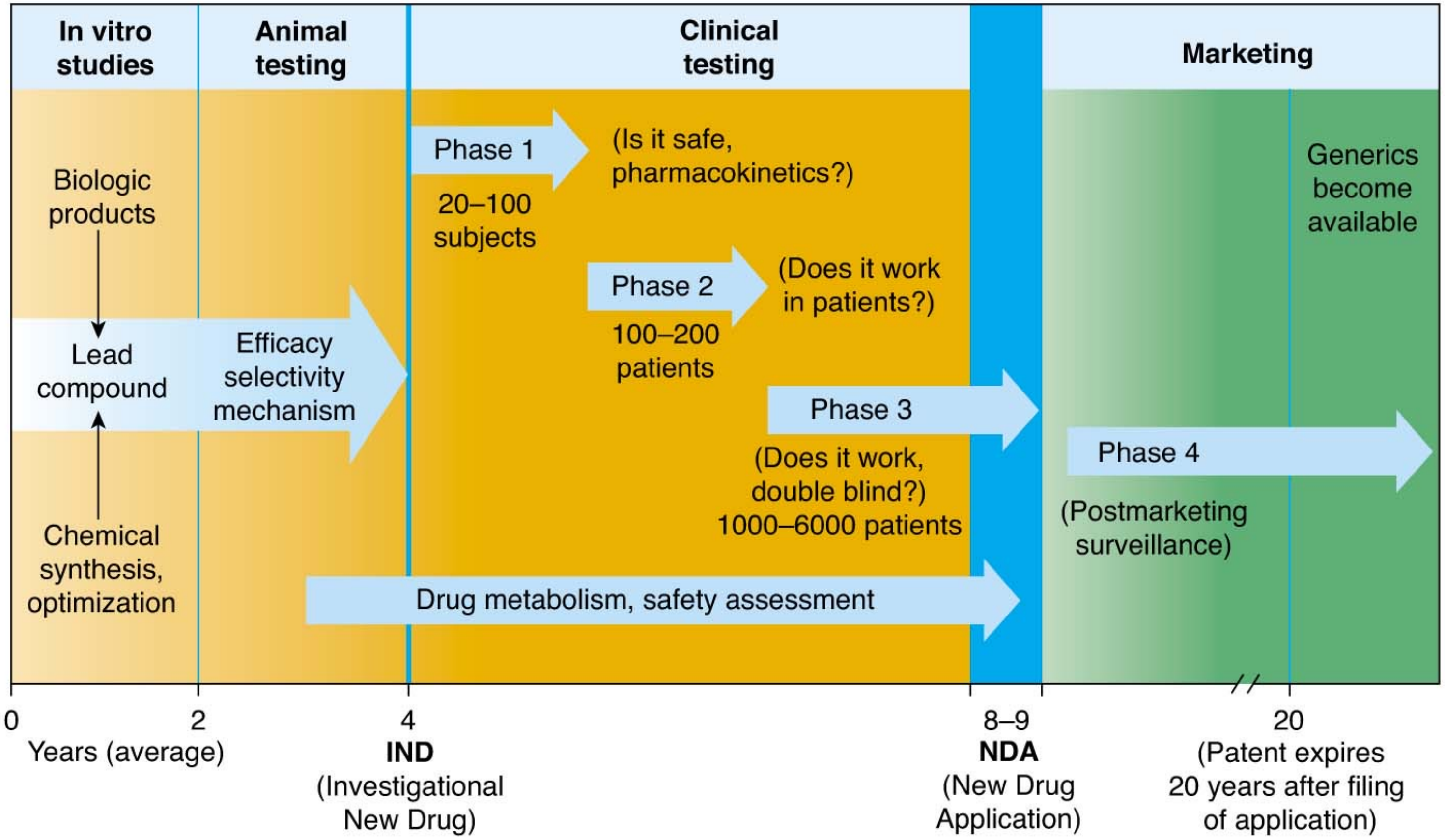


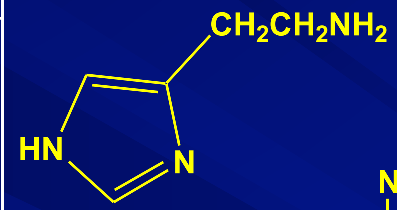
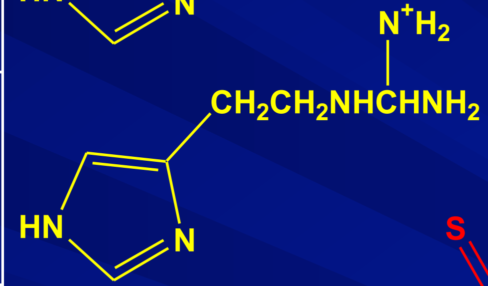
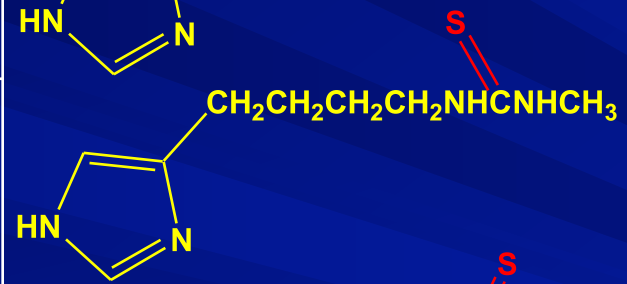
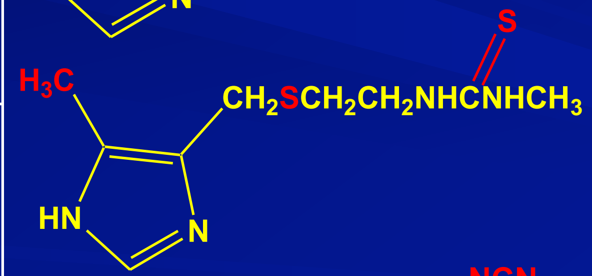
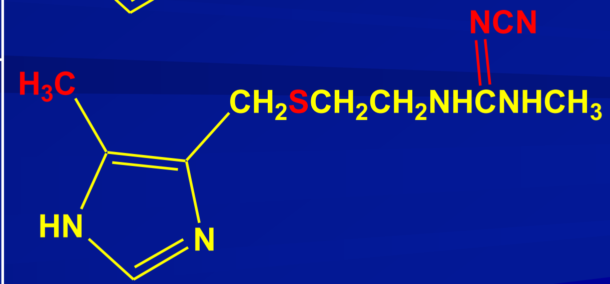
FIGURE 5–1 The development and testing process required to bring a drug to market in the USA. Some of the requirements may be different for drugs used in life-threatening diseases.

三、藥物開發(Drug discovery)

- 大部分新藥開發必須要經由三個步驟
  - 已知分子(molecule)之化學構造修飾。
  - 從大量天然物產品，化學合成品或peptides，nucleic acids 等物質隨機篩選其生物特性。
  - 了解生物活性作用機轉及化學構造式後，始能做合理之新藥設計、開發、研究。

※ H_2 histamine antagonist 之開發過程：

開發H_2 blockers之歷史

化合物	構造式	Antagonist activity ID50 μmol/kg i.v.
Histamine		agonist
N-guanylhistamine (第一個前導化合物 weak partial agonist)		800
Burimamide (Thiourea化合物side chain 長對人體作用弱)		6.1
Metiamide (對人體有作用但毒性強)		1.6
Cimetidine(以NCN取代thiourea活性強毒性低)		1.4

- 新藥開發 Drug screening，是從一系列對於 molecule, cellular, organ 及whole animal level 之 biologic assay
- 最初篩選之藥理活性，針對作用而有不同之篩選項目，如 Anti-infective drugs 必須針對 infective organism 實驗：
  - Hypoglycemic drugs 必須針對降低血糖之作用。
- 設計完善之藥理實驗，如下表：

Experimental method or target organ	Species / tissue	Route of Administration	Measurement
(1)**Molecular** ·Receptor binding (α-adrenoceptors)	Cell membrane	In vitro	Receptor affinity and selectivity
·Receptor binding (tyrosine hydroxylase)	Sympathetic nerves Purified enzymes	In vitro	Enzyme Inhibition and Selectivity
·Cytochrom P-450	Liver	In vitro	Enzyme Inhibition Effect on drug metabolism
(2)**Cellular** ·Cell funtion	Cultured cell	In vitro	Evidence for receptor Activity(agonism or antagonism)
·Isolated tissue	血管，動脈	In vitro	血管收縮或鬆弛
(3)**System** ·血壓	狗，貓(麻醉)	注射	收縮壓-舒張壓之改變
	鼠，高血壓鼠(清醒)	口服	降血壓作用
·Cardiac effect	狗(清醒)	口服	電生理
	狗(麻醉)	注射	Inotropic,chronotropic Effects

Experimental method or target organ	Species / tissue	Route of Administration	Measurement
·ANS	狗(麻醉)	注射	藥物對於電刺激之影響
·Respiratory Effect	狗 天竺鼠	注射	對於呼吸率，氣管張力
·Diuretic activity	狗	注射，口服	Natriuresis,Kaliuresis Renal blood flow Glomerular filtration rate
·G-I	Rat	口服	G-I motility,secreton
·Circulating hormone, cholesterol	Rat Dog	注射，口服	血中濃度
·Blood coagulation	Rabbit	口服	Coagulation time Prothrombin time
·CNS	Mouse Rat	注射，口服	Degree of sedation Muscle relaxation Locomotor activity

四、Preclinical Safety and Toxicity testing

- 任何前導藥物(Candidated drug)在臨床評估之前，必須小心評估其危害性作用。
- 臨床前毒性試驗如下表：

	試驗項目	建議
急性毒性 Acute toxicity	一次給藥LD50，三天或一週，2種動物，2種給藥方式，Larger Single dose之致死。	與theraeprutic dose比較
亞急性毒性 Subacute toxicity	2 Species，6個月three dose， 長期使用於人之有開發價值藥物	臨床化驗，生理，驗動物屍體，血液學，組織學，電子顯微鏡等檢查，比較其毒性
慢性毒性 Chronic toxicity	有使用於人體之價值藥物可和臨床試驗同時進行1~2年	項目與上同，觀察時間加長
生殖系統	動物求偶行為，生殖，生產，後代，生產缺陷	觀察生殖力，畸胎，lactation，如：teratology during the period of organogenesis
Carcinogenic potential	藥物有使用於人體，必須長期觀察，2 species，2 年	血液學，組織學，驗屍等研究
Mutagenic potential 突變傾向	Ames test (細菌遺傳學之研究)，對於人類培養細胞之研究，使小鼠致死之研究	探討突變之問題
Investigative toxicology	測定毒性之機轉，發展測定評估毒性之新方法	發展安全新藥

四、Preclinical Safety and Toxicity testing

- 化學品在某一劑量下就有毒性，所以化學品無法完全是安全，無毒。
- Preclinical testing 要注意以下幾點：
  - 開發成功一種新藥毒性試驗要花時間(2~5年)，花錢(40 million)。
  - 為了得到preclinical data，必須使用太多動物因此科學家尋找vitro方法，如：cell 及 tissue culture(但價值有限)。
  - 由動物試驗之toxicity data推論為人體是完全不合理(Dixon 1980)
  - 罕見Adverce effect，未見得被發現。

五、新醫藥品研究-安全性

- 新醫藥品必須經過嚴格之評估其Safe及effective.
- 安全性對於病人，醫師，社會各有不同之含意。
- 因藥物要完全無毒是不可能的。
  1. 由篩選實驗所選出之物質，於臨床試驗前，必須進行安全性研究，叫做前臨床試驗，主要以動物實驗，毒性試驗及藥物動力學試驗為主。

2. 毒性試驗是篩選出毒性少，效力大之藥物，易被臨床使用。
3. 從動物實驗可以預知於人體之副作用，但從動物上亦有不可能預知之副作用，因此高度方法論及詳細解析方法，目前尚在努力尋找中。
4. 急性毒性：
   - 通常從小量至大劑量求出大量單回劑量(large single dose)之致死量。(最小致死量)
5. 亞急性毒性：
   - 六個月時間，兩種動物，三個劑量，連日給藥。
6. 慢性毒性：
   - 1~2年時間，連續反覆給藥，藥物並非一日一次(而是一日數次)給藥。

7. 生殖試驗：

Segment 1：妊娠前或初期投與試驗(受胎能試驗)交配前雌雄動物投與藥物，檢討妊娠率，症狀，體重，受胎能力。

Segment 2：器官形成期投與試驗(催畸形試驗)妊娠雌性動物，觀察母體，胎仔(外型異常之有無，內臟變化骨骼異常)，畸形發生率。

Segment 3：產期及授乳期投與試驗，觀察育成胎仔之發育狀態及母體情形。

8. 依存性試驗：

- 影響中樞神經之藥物，必須做依存性試驗，可用狗、猴觀察。

9. 依賴性試驗：

- 影響中樞神經之藥物，觀察動物對於hexobarbital睡眠增強作用，隔離mice，觀察其鬥爭行動之抑制作用。

10. Antigen試驗：

- 藥物投與時，是否會引起人體過敏反應，以免疫反應試驗之。

11. 致癌性試驗：

- 藥物長期使用，預測體內滯留，其致癌之可能性。

六、Evaluation In Humans

- 1.概念
  - 合成化合物經由動物試驗→約有10%進入臨床試驗。
  - 必須由臨床醫師，科學家，臨床藥理學家，統計學者共同參予研究。
  - 臨床藥理學是於臨床研究藥物作用，作合理判斷，探討人對藥物之作用，副作用，相互作用，發現與動物不同之反應。
  - 決定最初給藥， 長期給藥劑量。
  - 藥物對於人體Trial, 分為：
    - 預防性 Prophylatic ：amantadine 預防 Influenza.
    - 治療性 Therapeutic
    - 毒性 Toxicological ：Digitalis ，Aspirin 其毒性仍在研究中。

- 2. Controlled trials
  - 探討藥物之significant therapeutic effect 要：
    - 與 placebo, 即 standard treatment (positive control)做比較。
    - 比現有藥物：
      - 好 Good
      - 新 New
      - 優 Superior
  - Controlled trial 方法有：
    - Double blind
    - Crossover
    - Randomization

- 3. Double blind 雙盲試驗
  - 服藥者，研究者皆不知服用何物。
  - 每次服用是 New drug，Standard drug(positive control)或 inactive placebo.探討其 Biological availability.
  - 賦形劑 excipient substance，filler，dosage form亦會影響藥效。
  - 劑型、給藥方式亦會影響藥效
  - Placebo response：Latin: I shall plase(隨自己之意)
    - 即使用者與疾病相關之生理，生化變化。
  - Placebo 使用者通常會產生胃不舒服，不眠，鎮靜等 effect

- 4. Crossover Design 交叉試驗
  - 為了減少錯誤，必須變更服用test drug ，placebo ，standard drug.
  - 如要評估新鎮痛劑 Novent ，對於慢性病痛之交叉試驗：

	Medication Given		
Patient group	Week 1	Week 3	Week 5
I	Aspirin	Placebo	Novent
II	Placebo	Novent	Aspirin
III	Novent	Aspirin	Placebo

- 5. Randomization of treatment 隨機治療
  - 採用隨機選用病人治療之理由有二個：
    - 避免觀察者之偏見
    - 減少within-subject trial 之遺留效應(不再回來拿藥)
  - Within-subject trial ：病人群內自己加以比較，於所有病人服用同一種藥物，其response，病人群內自己加以比較。
  - Between-subject trial ：病人隨機分群，每group之平均反應加以比較 one patient 只能接受one treatment，其mean response(每group之平均反應)加以比較。
  - 於慢性病人(高血壓，風濕性關節炎)使用Within-subject trial 較適宜，因病人會回來再服藥，不會中斷，其優點是病人少數即可；但缺點是不回來再服藥時，無法統計比較(遺留效應) 。
  - 影響病人反應之因素有很多，如：age, sex, disease…為了得到正確有效統計，必須使用隨機取樣，Between-subject trial，即Crossover design，比較病人之結果。

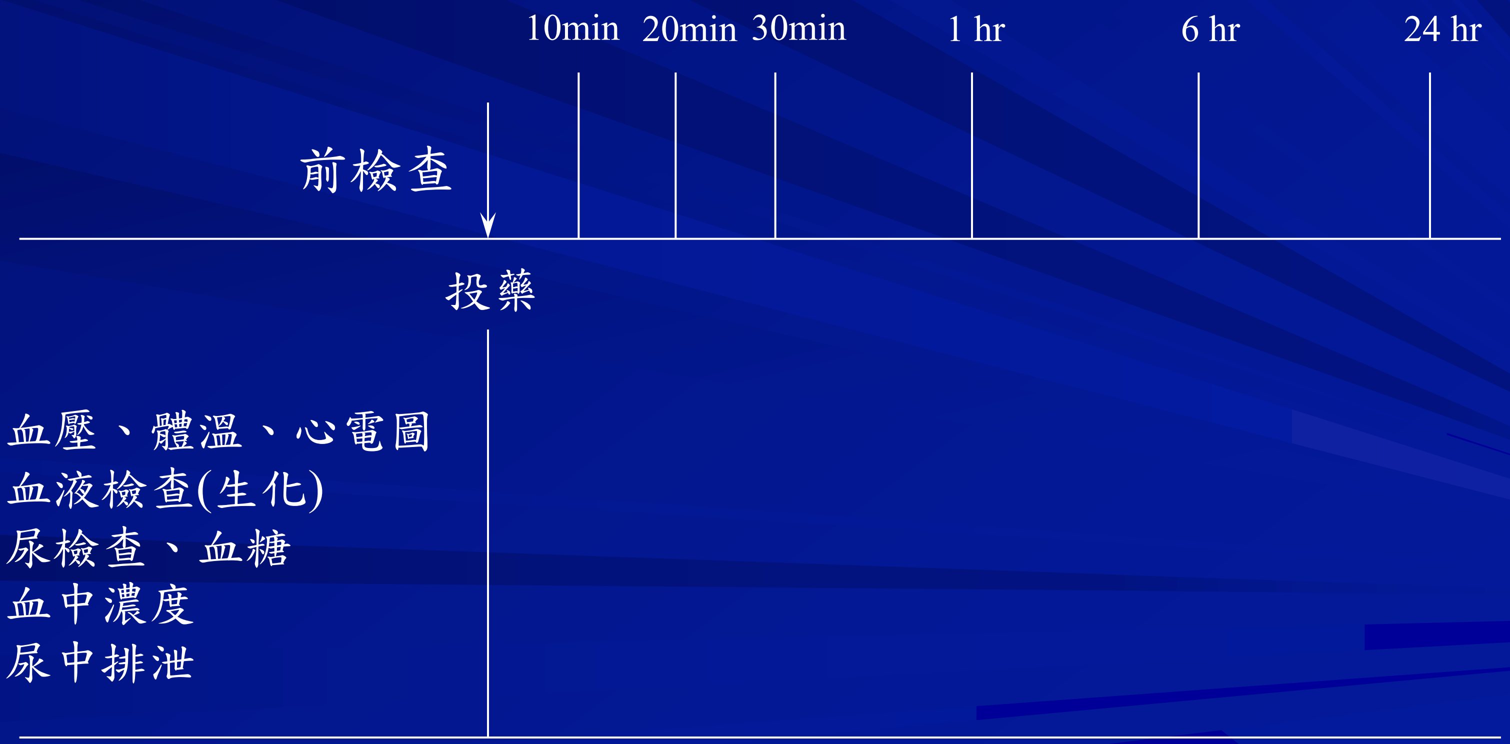
- 6. 臨床試驗注意事項
  - 經過動物及臨床前試驗，證明長期給藥是安全的，才可以進行臨床試驗。
  - 被試驗者有三種基本分類：
    - 健康被驗者
    - 適合新藥之適應症患者
    - 與新藥之適應症無關係者
  - 第I相試驗使用健康者之理由：
    - 新藥物對於有病狀態患者使用時，不能顯示出藥物對患者之毒性。
    - 實驗對象為患者時，如產生不良狀況，其處置十分棘手 。

- 第I相試驗及對使用健康者之情形：
  - 對於健康者，藥物不能顯示出對人體有利處。(如解痙劑，對於正常者不能顯示出解痙作用)
  - 對於健康被驗者，不能預期發現毒性作用。
  - 治療上有效之證明，實際上要病患被驗者始能發現
- 事實上，第I期試驗應避免下列：
  - 可能有妊娠者
  - 末期病人
  - 小兒，未成年，老年者
  - 精神障礙者
  - 病弱者
  - 有突然死亡之虞者

- 被驗者之意願：
  - 依醫療法，民法，WHO規定，第I相被驗者要先了 解以下Data，再定是否採用。
    - 完全了解既往病歷。
    - 詳細身體檢查(心電圖，生化檢驗)。
  - 對於被驗者要求事項：
    - 臨床藥理研究開始之一定時間(數日或數週)禁止服藥。
    - 一定期間禁菸禁酒。
    - 研究前後，要求正常飲食。
    - 研究前後，要求行動之限制(如激烈運動)。

- 7. 臨床研究藥物投與劑量之設立
  - 新藥用量之設定非常困難，以下僅提供一般基本原則，不能提供單純之公式化，其用量需藥理學者，毒理學者，臨床醫師共同討論。
    - 以最敏感反應動物種之最小有效劑量之1/600給予。
    - 以最敏感反應動物種之LD_{50}之1/600給予。
    - 以最小有效劑量之1/5給予。

- 臨床第I相試驗：
  - 經過精密之基礎試驗，安全合格後，以一般健康成年男人為對象，少數例數試驗之，以確認安全性第一。
  - 確認項目：



– 第I相安全性確認項目(副作用)

- 1.精神，神經症狀：
  – 易怒，頭痛，暈，易睡，舌麻感，耳鳴，意欲減 退，運動失調，焦躁...
- 2.過敏症狀：
  – 搔癢感，全身潮紅，發疹...
- 3.消化系統症狀：
  – 腹痛，嘔吐，噁心，便秘，下痢，口渴，食慾不振...
- 4.循環系統症狀：
  – 心悸，發汗，頻脈，緩脈...
- 5.其他：
  – 性慾減低，浮腫...

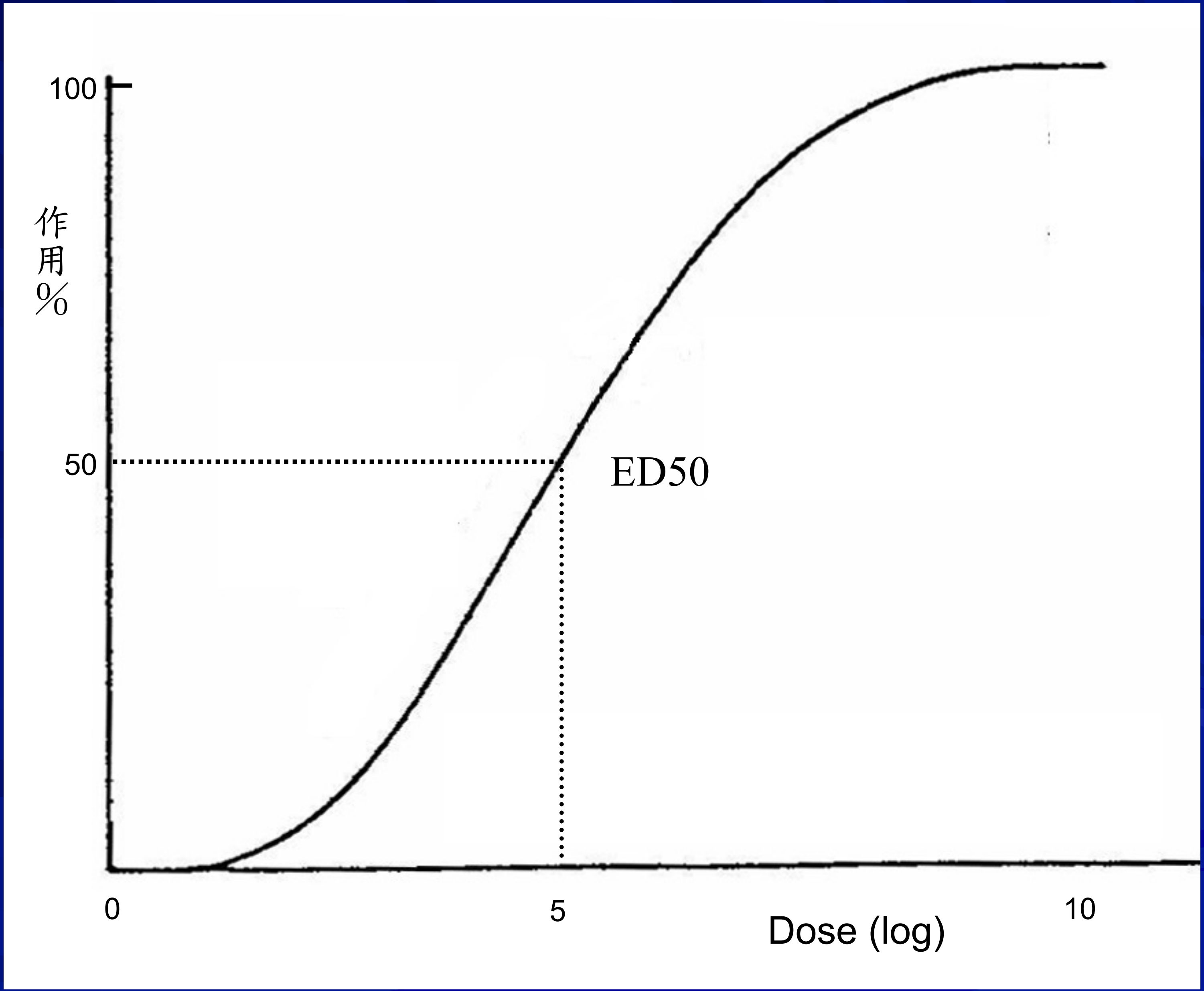
- 第I相是評估藥物對於健康志願者(少數)之藥效
  - (但如果新藥有毒性，使用於治療cancer或AIDS，應當選用志願病人，不應選用健康志願者)。
- 第I相是決定新藥對於人及動物不同之反應以及建立臨床劑量之安全範圍。
- 第I相是開放Open，非盲試驗nonblind，研究者及服藥者皆知所服為何藥。
- 第I相是發現預期毒性(人)
- 第I相同時研究藥物吸收，半衰期，代謝。
- 第I相必須在醫學中心，由臨床藥理學家執行。

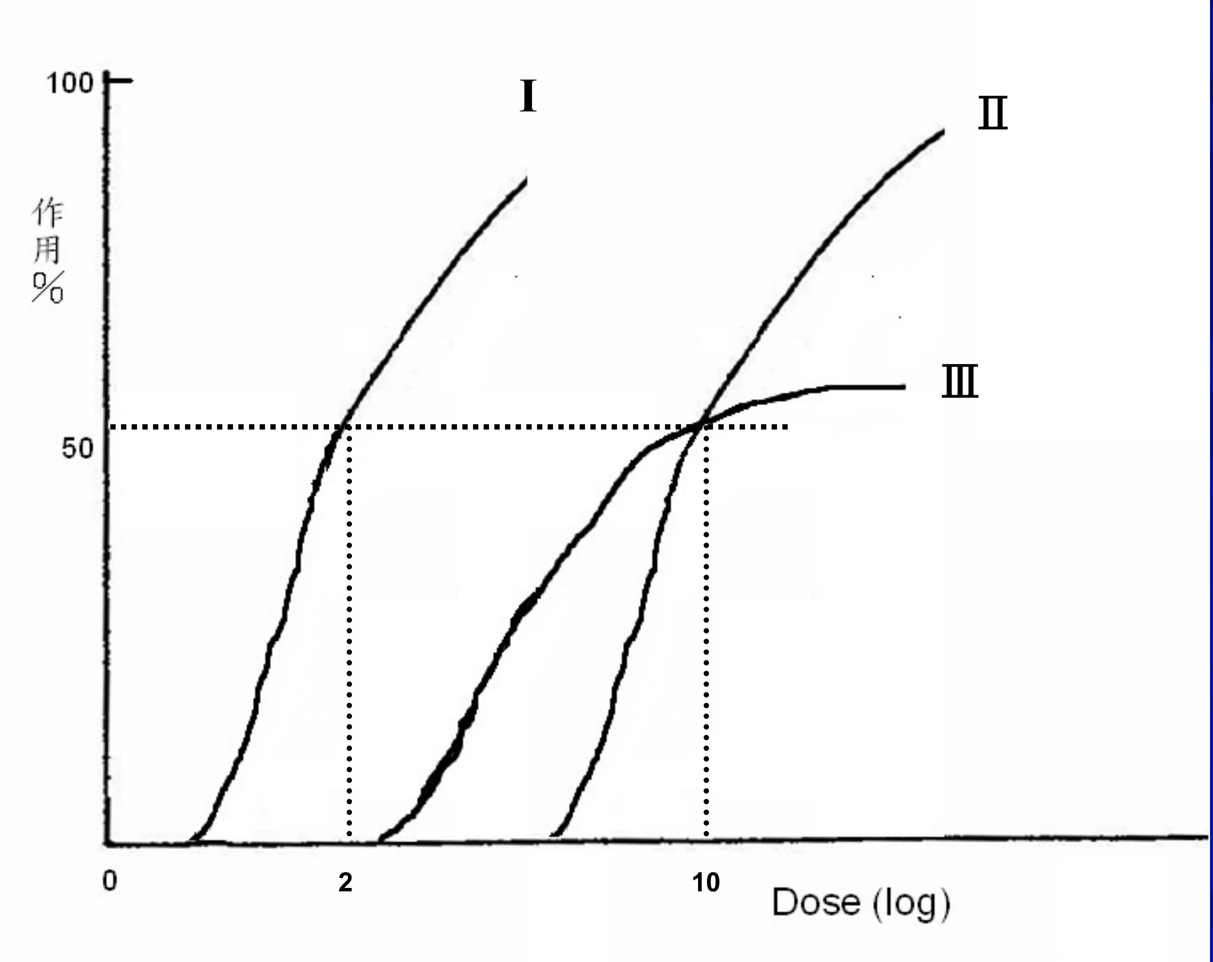
- 臨床第Ⅱ相試驗：
  - 第Ⅱ相是新藥第一次對於標的疾病(target disease)使用於病人， 以評估其efficacy.
  - 患者為對象，少數病人(10~200)。
  - 以open study或single design行之，(inert placebo ，或older active drug-positive control)
  - 在大學醫學學院或臨床醫學中心行之。
  - 第Ⅱ相可建立新藥之毒性，決定病人服藥之投藥量及給藥方法。
  - 評估安全性，有效性。

- 臨床第Ⅲ相試驗：
  - 患者為對象，大量病人(1000人左右)。
  - 建立Safety，efficacy.
  - 參考phase I， Ⅱ 之數據。
  - 使用double-blind，crossover technique.
  - 研究者必須是醫學中心，醫學院醫院，作用藥疾病之專科醫師。
  - 除檢討安全性，有效性之外，其適應症，用量等要與已承認藥物作比較，比較其優缺點。
  - 第Ⅲ相應包括pharmacodynamic項目 ，bioavailability，判定其有用性，新藥要對現有治療有改善。
  - 第Ⅲ相結果，如是positive，則可上市為新藥。

- Pharmacodynamic-dose relationship：
  - 藥效學pharmacodynamic係藥物對生體或各器官之作用，探討其作用，作用機轉。
    - 記述藥物對生體引起之作用(血壓上升或下降)作定性的紀錄及解析。
    - 決定藥物作用部位。
    - 探討構造式及效果之關係。
    - 探討劑量-藥效之關係。
  - Dose response curve用量-作用曲線。

– Dose response curve用量-作用曲線





	ED25	ED50	ED75
I	1.4	2	2.6
II	7.0	10	17
III	3.7	10	30

① I 是 II 之五倍藥效(I :ED50 2；II:ED50 10)

② II，III具同樣之ED50 (10)

③ III 之 ED50 以上用量比II作用弱

④ III 之 ED50 以下用量比II作用強

⑤ ED25，ED75亦重要

- 臨床第Ⅳ相試驗：
  - 新藥得到上市之後，即Phase Ⅳ 開始之時。
  - 對於大量病患使用新藥後之副作用要追蹤發現。
  - 個人診所亦可以研究。

七、結論

關於新藥開發要考慮以下幾點：

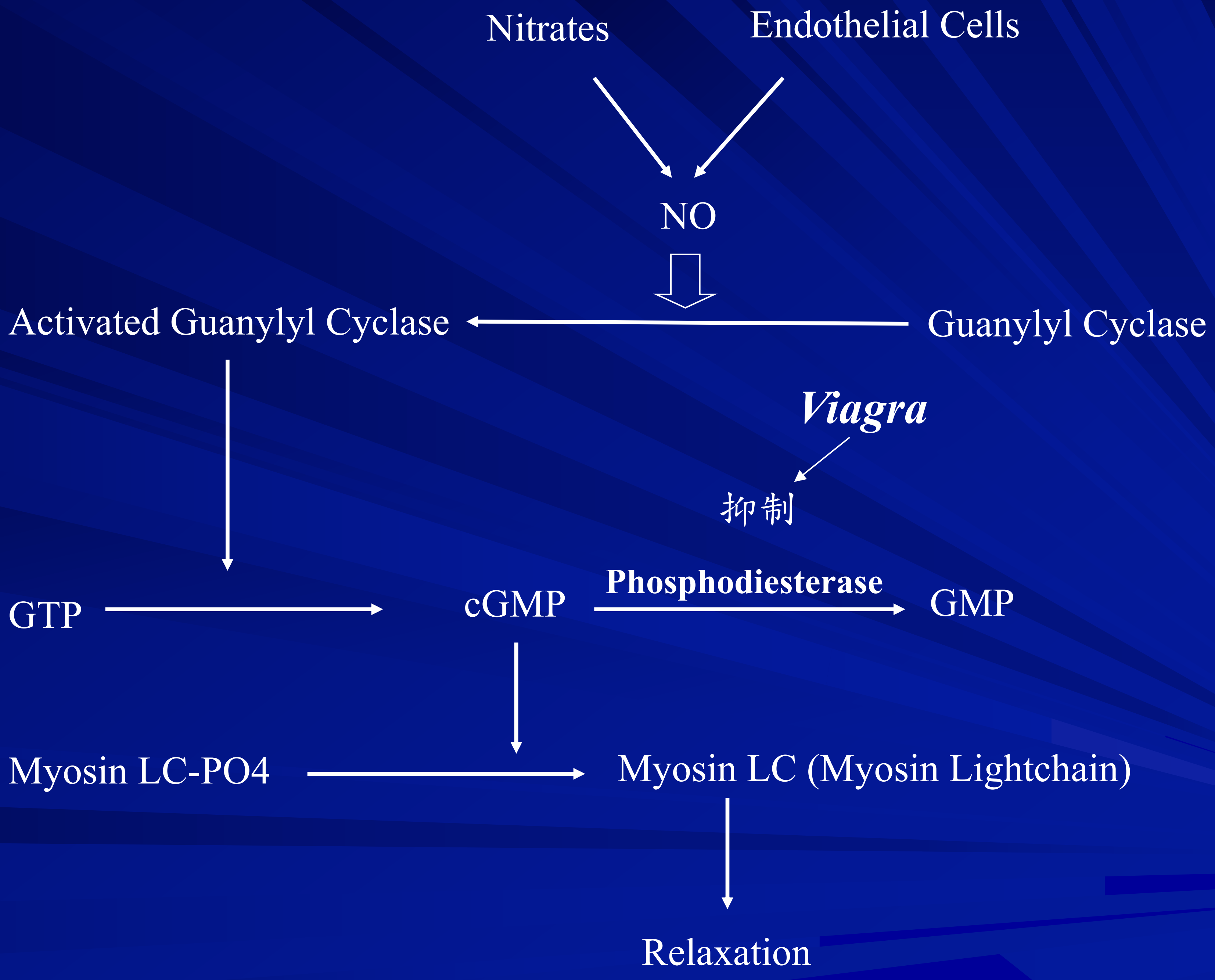
1. 倫理觀念：Ethical considerations
   – 是否有保護病人之倫理觀念?
   – 是否得到病人同意?
2. 詳細記述研究目的：Statement of objectives
   – 本研究之目的為何?
   – 其目標是否清楚及詳細記述?
     - 如：To study the effects of minoxidil(降血壓劑)是不夠清楚，應當清楚指出研究目標：
       – To measure the effects of minoxidil on renal function. In severely hypertensive adult males.

3. 實驗方法：Experimental methods
- 所選用實驗方法是否適宜研究目標?
- 實驗方法之結果是否正確性?再顯性?
- 實驗方法是否有充分敏感度，可偵測出微量之生物改變?

4. 統計方法：Statistical methods
- 病人如何選取?
- 是否有足夠之病人數?
- 所選取Subjects是否可代表本地區人民服用此藥品?
- 如何研究長期或門診病人時，是否會有病人流失或如何追蹤?如何統計?
- 是否包括placebo及positive control?
- 病人分成幾組?
- 是否有使用crossover design?
- 當實驗期間，病人是否接受其他治療?
- 控制組如何統計?
- 使用何種適當之分析方法?

5. 總之：

- 新藥開發之Data，結論是否無問題?
- 新藥不僅New而已，要efficacy, safety, cost (與現有藥比較)
- 從統計上之外推法(extrapolation)其結論要無瑕疵。
- 研究要憑良心。



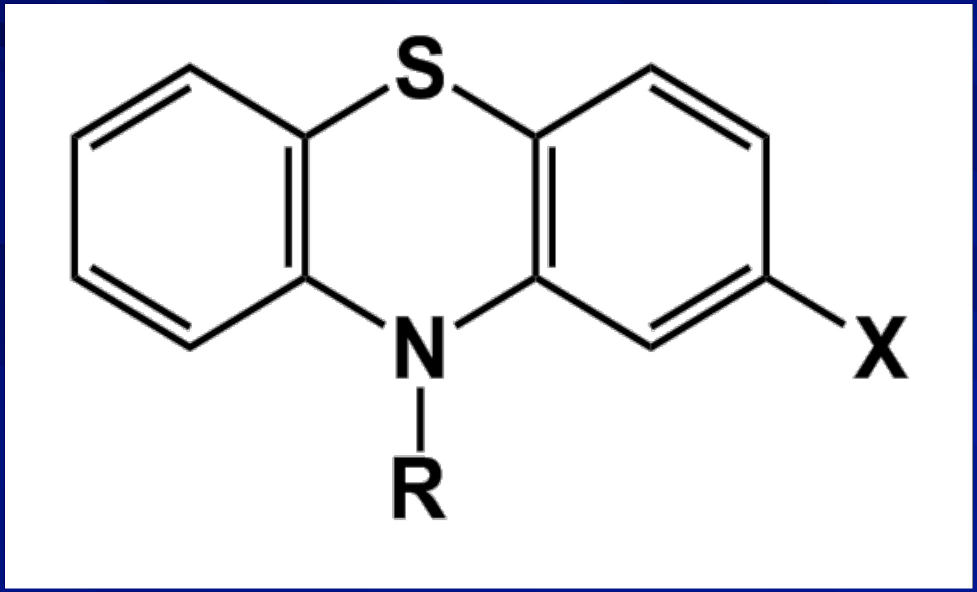
Nitrates
Endothelial Cells
NO
Activated Guanylyl Cyclase
Guanylyl Cyclase
Viagra
抑制
GTP
cGMP
Phosphodiesterase
GMP
Myosin LC-PO4
Myosin LC (Myosin Lightchain)
Relaxation

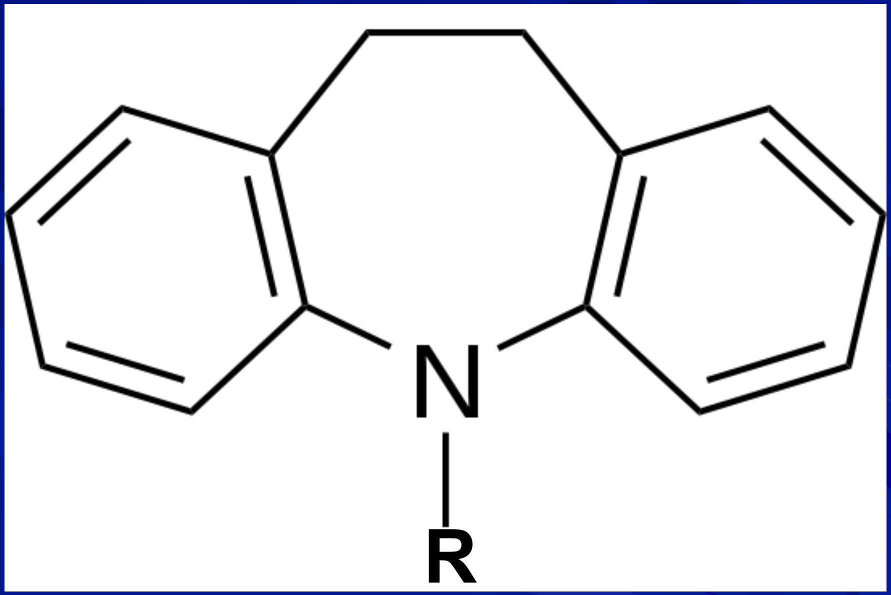
Antipsychotics (phenothiazines)

Chlorpromazine
Fluphenazine

Antideprassants

Imipramine
Amitriptyline





- 孤兒藥 Orphan Drugs：
  - Drugs for rare diseases-so-called orphan drugs.
  - 在研發新藥上市有許多困難。
  - 在少數病例中要建立藥物safety有其困難?
  - 藥物在孩童進行臨床試驗，是否受嚴格限制
  - 而且罕見疾病的機轉與相關病理的基礎研究都未受到重視。
  - Cystic Fibrosis Foundation
  - Huntington’s Disease Society

中西藥物相互作用

- 甘草，主成分甘草甜素Glycyrrhizin 6-14%
  - 水解→甘草次酸Glycyrrhetinic acid.
    甘草次酸保肝及治療消化性潰瘍.
  - 但1946年Revers發現用甘草甜素治療消化性潰瘍→20%發生浮腫及心臟功能不全.
  - 1946年Molhuysen發現口服甘草發生尿鉀排出(低血鉀症)
  - 甘草次酸有促腎上腺皮質激素ACTH樣作用→作用在腎上腺.
  - 1979年 石川：甘草增強aldosterone作用.

朱迪華 人民衛生出版社 2006年

中西藥物相互作用

- 甘草可使鎮咳止喘藥ephedrine HCl療效降低.(會產生沉澱,使吸收減少)
- 甘草不宜與aspirin長期合用.(誘發或加重消化道潰瘍)
- Aspirin不宜同時飲茶或是川芎茶調散.(茶鹼可拮抗aspirin的解熱鎮痛作用)
- Dipyridamole (Persantin)不宜飲茶(會降低persantin作用)
- 鹿茸不宜與aspirin長期合用(誘發或加重消化道潰瘍)

中西藥物相互作用

- 虎杖與ephedrine HCl產生沉澱(不易被吸收)
- MAOI與人參並用,出現頭痛，tremor,失眠.
- 服用碳酸鋰患者,併服車前子後，血清碳酸鋰濃度下降(車前子減少碳酸鋰在腸內吸收)
- 纈草會增強phenobarbital作用
- Spironolactone與附桂八味丸併用→會加重引起高血鉀症(心率緩慢，傳導阻滯等心律不整)

朱迪華 人民衛生出版社 2006年

中西藥物相互作用

- Codeine不能與苦杏仁併用
  - 因苦杏仁在胃酸作用下水解→氫氰酸(呼吸抑制作用)兩者並用產生過度抑制呼吸中樞.
- 含鉀過高中藥(昆布、旱蓮草、青蒿、益母草、五味子、茵陳、牛膝)，人參養榮湯,柴朴湯等會引起血鉀過高，降低digitalis療效

開口便笑笑古笑今 凡事付之一笑
大肚能容容天容地 於人無所不容
報國寺

今人不見古時月 今月曾經照古人
萬里長城今猶在 不見當年秦始皇
鄭板橋

智慧，是知道下一步該怎麼做；
技術，是知道怎樣去做；
醫德，就是去做。

處方箋 Prescription

- 一、處方箋(Prescription)一字係來自拉丁文
  - Prae (before)；Scribo (to write).
  - 醫師、牙醫師、中醫師為病人診斷，依病情之需要，將藥品開列於一張紙上，註明劑型、劑量、用法等，交給藥師從事調劑工作，此紙就是處方箋。

- 二、處方首語 (Superscription)
  - 處方首語簡寫為Rx，及開列藥品之首語。
  - 有兩種解釋：
    - 從拉丁字recipe之縮寫，即take之意。
    - 另一為羅馬神話主神Jupiter符號χ，即祈求神的保佑與賜福，以避災難之象徵。
  - 德國之處方首語為Rp
  - 英美之處方首語為Rx
  - 我國之處方首語為處方

- 三、小兒藥用量

1. 楊式法則(Young's Rule)英國醫師Thomas Young所創，使用於2歲以上兒童劑量計算。
   - [兒童年齡/(兒童年齡+12)] × 成人劑量=兒童劑量
2. 考林氏法則(Cowling's Rule)使用於2歲以上兒童劑量計算。
   - [(兒童年齡+1)/24] × 成人劑量=兒童劑量
3. 佛氏法則(Fried's Rule)使用於2歲以下兒童劑量計算。
   - (出生月數/150) × 成人劑量=嬰兒劑量

4. 克拉克氏法則(Clark’s Rule)
   - [體重(lb)/150] × 成人劑量=兒童劑量
5. 歐伯格氏法則(Augsbergar’s Rule)
   - [(年齡× 4＋20)/100] × 成人劑量=兒童劑量
6. 哈奈克氏法則(Harnack’s Rule) ：以體表面積為基礎，成人劑量為1時，兒童用劑量遞減之。

年齡	½歲	1歲	3歲	7 ½歲	12歲	成人
劑量	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

四、拉丁處方略語

名稱或片語(Word or phrase)	縮寫(Abbreviation)	意義(Meaning)
Ad	ad.	至，加至
Adde，addatur	add. ad	使加，加
Ad libitum	ad. lib	隨意
Agita, agitetur	agit	振搖
Albus	alb	白
Ampuls	amp	大，巨
Ampulla，-ae		安瓿
Ana	A，$\overline{aa}$	每，各同量
Ante cibos	a. c.	飯前
Aqua	aq	水
Aures utrae	a. u.	雙耳
Auris dextra	a. d.	右耳
Auris laeva	a. l.	左耳
Auris sinistra	a. s.	左耳

名稱或片語(Word or phrase)	縮寫(Abbreviation)	意義(Meaning)
Bis	b.	二次
Bis in die	b. i. d.	一日二次
------------	b. m.	通便(Bowel movement)
------------	b. p.	血壓(Blood pressure)
Capsula	Caps.	膠囊
Cito		快
Cito dispensetur	cito disp	立即調劑
Divide，dividatur，dividantur	divid.	分割，使之分割
Hora	h.	一小時
Hora somni	h. s.	就寢時
Inter cibos	i. c.	餐間
Laevo	l	左
Liquor	liq	溶液
Modo dictu	m. dict.	照指示方式(as directed)

名稱或片語(Word or phrase)	縮寫(Abbreviation)	意義(Meaning)
Non repetatur	non rep	不得重配
------------	O_2	雙
Oculi uterque	o. u., O_2	雙眼
Oculus dexter	O. D.	右眼
Oculus laevus	O. L.; O.S	左眼
Per os	p. o.	經口
Post. cibo	p. c.	飯後
Pro re nata	p. r. n.	當需要時
Quisque	q.	每
Quaque ___ horae	q. ___ h.	每___小時
Quaque dies	q. d.	每天
Quaque mane	q. m.	每晨
Quaque nocte	q. n.	每夜
Quaque post meridiem	q. p. m.	每下午

名稱或片語(Word or phrase)	縮寫(Abbreviation)	意義(Meaning)
Quantum satis	q. s.	足量
Quantum sufficiat	q. s.	足量
Quater in die	q. i. d.	一天四次
Semi, semis	ss, $\overline{ss}$	一半
Statim.	stat.	立即
Suppositoria	suppos	栓劑
Suppositoriae rectales	supp. rect	直腸栓劑
Suppositoriae urethrales	supp. ureth	尿道栓劑
Tabella	tab.	片劑
Ter in die	t. i. d.	每日三次
Vehiculum	vehic	溶媒